

УДК [618.173:615.03]:616-084

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКОЙ И ЕСТЕСТВЕННОЙ МЕНОПАУЗОЙ

Колбасова Е.А., Киселева Н.И.

УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск, Беларусь

*Цель исследования - оценить эффективность дифференцированного подхода к терапии и профилактике нарушений функционального состояния эндотелия у женщин в постменопаузе. Пролечены 54 пациентки в периоде постменопаузы: 39 женщин (I группа) с использованием комплексной терапии, включающей эндотелиопротективные лекарственные средства, и 15 женщин (II группа) с применением традиционной терапии. Комплексная терапия привела к снижению медианных значений количества циркулирующих эндотелиальных клеток у женщин I группы в 1,8 раза, увеличению содержания нитратов/нитритов в плазме крови в 1,6 раза и к приросту эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в 1,9 раза, что свидетельствует об улучшении состояния эндотелия на фоне проводимой терапии.*

**Ключевые слова:** менопауза, дисфункция эндотелия, эндотелиопротективные лекарственные средства.

### Введение

В последние годы отмечается не только увеличение численности пожилых женщин, но и рост гинекологических заболеваний (доброкачественные опухоли матки и ее придатков, эндометриоз), требующих радикального оперативного вмешательства. Гистерэктомия с билатеральной овариэктомией проводится почти половине оперируемых женщин в возрасте от 40 до 44 лет и 80% - в возрасте от 45 до 54 лет [2], что приводит к резкому дефициту половых стероидов и развитию посткастрационного синдрома [5].

Как возрастное угасание функции яичников, так и хирургическое их выключение сопровождается различными нейроэндокринными и сосудистыми нарушениями, ведущими к развитию эндотелиальной дисфункции и, как следствие, к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний, депрессивных расстройств, остеопороза, ухудшающих качество жизни женщин, нередко способствующих потере трудоспособности, нарушению психо-социальной адаптации, инвалидизации [14]. Причем при хирургической менопаузе нейроэндокринные и сосудистые нарушения выражены в большей степени, чем при естественной менопаузе вследствие отсутствия физиологической адаптации к новым условиям [16].

Высокая распространенность климактерического и постовариэктомического синдромов у женщин, находящихся в расцвете профессиональной и творческой деятельности, ухудшающих качество их жизни, многовариантность клинических проявлений требуют проведения профилактических и лечебных мероприятий [4].

В настоящее время с этой целью широко используется заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Однако в литературе имеются противоречивые сведения о ее эффективности [9]. Некоторые авторы [3] отмечают, что в ряде случаев она не оказывает должного эффекта в купировании нейровегетативных, психоэмоциональных нарушений и может приводить к гемодинамическим и метаболическим нарушениям (проатерогенной дислипидемии, снижению активности эндогенных антиоксидантов, повышению адгезии и агрегации тромбоцитов, тромбообразованию и др.). Кроме того, имеющаяся у женщин в перименопаузе повышенная склонность к тромбоцитическим осложнениям затрудняет проведение ЗГТ как с профилактической, так и с лечебной целью [7, 8]. Следует отметить и весьма настороженное отношение пациенток

к приему гормональных лекарственных средств (ЛС), какими бы эффективными они не были.

Для лечения климактерических проявлений, кроме ЗГТ, используется альтернативная терапия: растительные и гомеопатические ЛС, физиотерапевтические методы, психотропная терапия [10]. Однако, оказывая положительное влияние на вегето-сосудистые и нейропсихические проявления климактерического синдрома, они не предотвращают развитие патологии в сердечно-сосудистой, костной, урогенитальной системах.

Все вышеизложенное обуславливает актуальность поиска новых эффективных, безопасных, патогенетически обоснованных методов лечения менопаузальных расстройств.

Учитывая, что в патогенезе развития климактерических осложнений в настоящее время ведущая роль отводится дисфункции эндотелия [6], повысился интерес исследователей к поиску ЛС, обладающих специфическим эндотелиопротективным действием, применение которых замедлит или приостановит развитие каскада патофизиологических изменений, инициируемых повреждением эндотелия [11, 12].

Перспективным направлением в этом отношении может быть использование антиоксидантов и новых ЛС на основе высокоочищенных аминокислот, созданных в рамках республиканской программы «Новые лекарственные средства», подпрограммы «Аминокислоты» и обладающих симпатингибирующим, антиишемическим, антистрессорным, антиоксидантным действием.

На сегодняшний день проведен ряд экспериментальных и клинических исследований, которые свидетельствуют об эффективности этих ЛС в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем, их влияние на дисфункцию сосудистого эндотелия у женщин в постменопаузе изучено недостаточно.

### Цель

Оценить эффективность дифференцированного подхода к терапии и профилактике нарушений функционального состояния эндотелия у женщин с хирургической и естественной менопаузой.

### Материалы и методы исследования

Исследования проводились на базе УЗ «Витебский городской клинический родильный дом № 2», ЦНИЛ УО «Витебский государственный медицинский университет».

В исследование включены 54 пациентки с естественной и хирургической менопаузой, у которых изучено функциональное состояние эндотелия путем определения следующих показателей:

- содержание нитратов и нитритов ( $\text{NO}_2/\text{NO}_x$ ) в плазме крови по методу Грисса в модификации И.С.Веремей и соавторов [1];
- количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток (ЦЭК) по методу Hladovec et al. [13];
- эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) плечевой артерии в пробах с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина по методу D. Gelermajer et al. [15].

По результатам исследования выделены пациентки с нормальным функциональным состоянием эндотелия (ЦЭК < 26 клеток в 100 мкл, нитраты/ нитриты >39,3 мкмоль/л, ЭЗВД >10%); с дисфункцией эндотелия легкой степени (ЦЭК 27 - 35 клеток в 100 мкл, нитраты/ нитриты 30,1 - 39,3 мкмоль/л, ЭЗВД 5% - 10%); с умеренной дисфункцией эндотелия (ЦЭК 36-39 клеток в 100 мкл, нитраты/ нитриты 30,1-20,0 мкмоль/л, ЭЗВД 0% - 5%), с выраженной дисфункцией эндотелия (ЦЭК > 40 клеток в 100 мкл, нитраты/ нитриты <20,0 мкмоль/л, ЭЗВД -10% - 5%).

У 5,1 % пациенток в постменопаузе нарушений функционального состояния эндотелия не выявлено. Эндотелиальная дисфункция легкой степени диагностирована у 35,9%, умеренная – у 48,7%, выраженная – у 10,3% обследованных женщин.

С целью профилактики и коррекции выявленных нарушений сосудистого эндотелия нами разработан алгоритм дифференцированного подхода (рисунок 1).

Для оценки эффективности разработанного алгоритма профилактики и лечения дисфункции эндотелия обследованные пациентки разделены на две группы. В I (основную) группу вошли 39 женщин с хирургической и естественной менопаузой, ведение которых проводили в

соответствии с разработанным нами алгоритмом. С целью коррекции симптомов менопаузы пациенткам, помимо ЗГТ или терапии фитоэстрогенами, назначали лекарственные средства, обладающие эндотелиопротективным действием: нейрамин по 2-3 капсулы внутрь 3 раза в день в течение 3 недель или аспаргит по 1 капсуле 2 раза в день после еды в течение 3 недель; антиоксидантный комплекс по 1 дозе в сутки внутрь в течение 10-14 дней с перерывом 2-3 недели в течение 3 месяцев; поливитаминные ЛС, содержащие фолиевую кислоту, и витаминные группы В (неуробекс-нео или пентовит по 2 капсулы 3 раза в день в течение 30 дней); ЗГТ по показаниям, при наличии противопоказаний к ЗГТ или нежелании женщины - фитоэстрогены и гомеопатические ЛС 3-6 мес.

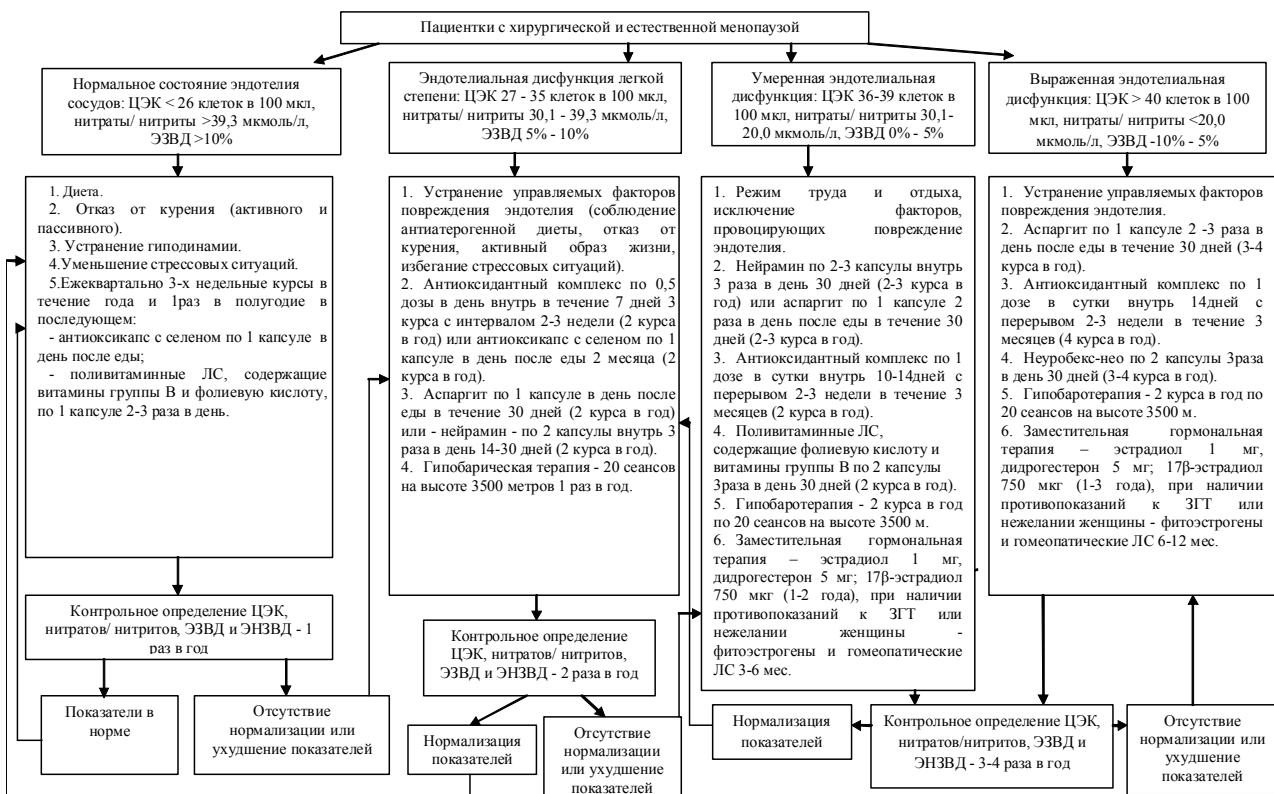
Нейрамин содержит свободные аминокислоты L-триптофан, L-аргинина-L-аспартат, глицин и оказывает ноотропное, ангиолатическое, седативное, антидепрессантное средство, нормализует обмен веществ. Аспаргит (аминокислота L-аргинина гидрохлорида, ацетилсалициловая кислота) обладает антиагрегантными, ангиопротекторными, кардиопротекторными свойствами.

Антиоксиданты и витамины группы В, улучшая функциональное состояние эндотелия, смягчают приливы и перепады настроения, уменьшают головокружения, утомляемость, чувство страха, беспокойства, способствуют укреплению иммунной системы и опорно-двигательного аппарата.

Во II (контрольную) группу включены 15 женщин, которым с целью коррекции дисфункции эндотелия назначали ЗГТ (эстрадиол 1 мг, дидрогестерон 5 мг - 6 мес) или терапию фитоэстрогенами (Cimicifuga 20 мг 2 раза в сутки) в течение 6 мес.

Женщины обеих групп были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, заболеваемости, антропометрическим показателям. Средний возраст пациенток I группы составил  $49,9 \pm 3,1$  года, II группы -  $51,1 \pm$

Алгоритм диагностики, профилактики и лечения эндотелиальной дисфункции у пациенток в постменопаузе



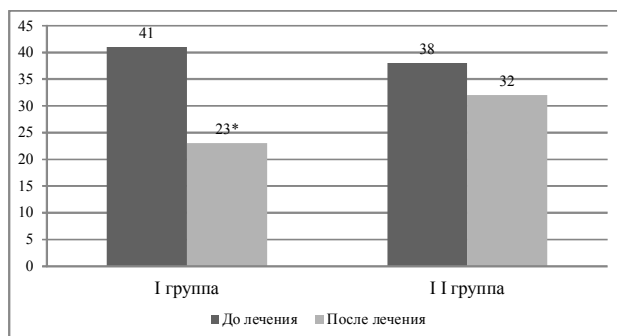
2,8 года. Средняя длительность менопаузы у женщин I группы - 1,8 (0,9; 2,9) года, II группы - 2,0 (1,0; 3,0) года. Повторно показатели функционального состояния эндотелия оценивали у обследованных женщин по завершении курса терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0», Microsoft Excel. Для обработки статистических данных использовались методы непараметрической статистики. Результаты исследования представляли в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением признаков использовался непараметрический U- критерий Манна-Уитни. Сравнение данных до и после лечения проводили с помощью парного критерия Вилкоксона. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием классического критерия Хи-квадрат Пирсона или двустороннего точного критерия Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05.

**Результаты и обсуждения**

Нами изучено влияние проводимой терапии на изменение показателей функционального состояния эндотелия: количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток, содержание нитратов/ нитритов в плазме крови, ЭЗВД и ЭНЗВД плечевой артерии в пробах с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина.

Изменения уровня ЦЭК представлены на рисунке 2.

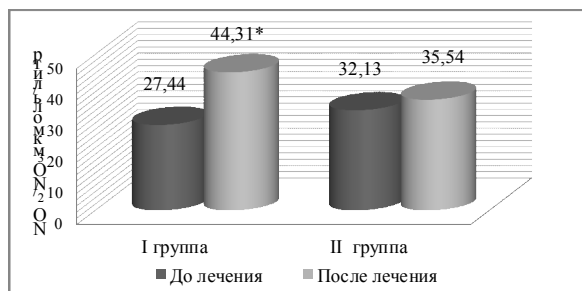


Примечание: \* – статистически значимые отличия при сравнении групп до и после лечения ( $p < 0,001$ )

**Рисунок 2 – Изменение уровня циркулирующих эндотелиоцитов у пациенток с хирургической и естественной менопаузой до и после лечения**

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, комплексная терапия менопаузальных нарушений с включением ЛС на основе высокоочищенных аминокислот, антиоксидантных и поливитаминных ЛС, содержащих витамины группы В, привела к снижению медианных значений количества ЦЭК у женщин I группы в 1,8 раза (до лечения 41 (36; 45) кл/100 мкл, после лечения – 23 (19; 29) кл/100 мкл,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует об улучшении состояния эндотелия на фоне проводимой терапии. У пациенток II группы при назначении ЗГТ и фитоэстрогенов имелась тенденция к уменьшению количества эндотелиальных клеток (до лечения – 38 (33; 52) кл/100 мкл, после лечения – 32 (26; 40) кл/100 мкл,  $p = 0,08$ ), что указывает на положительное, но недостаточно эффективное действие данной терапии на ультраструктурные изменения эндотелия сосудов.

При оценке эффективности проводимой терапии учитывали уровень стабильных продуктов деградации монооксида азота (NO) в плазме крови и показатели ЭЗВД плечевой артерии (рисунок 3 и таблица 1).



Примечание: \* – статистически значимые отличия при сравнении групп до лечения и после лечения ( $p = 0,002$ )

**Рисунок 3 - Уровень стабильных продуктов деградации NO у пациенток до и после лечения**

**Таблица 1 - Показатели ЭЗВД и ЭНЗВД у обследованных пациенток до и после проведенного лечения (Me (25%; 75%))**

Показатели ЭЗВД и ЭНЗВД		Группы пациенток	
		I группа (n=39)	II группа (n=15)
Исходный диаметр плечевой артерии, см	до лечения	0,36 (0,33; 0,39)	0,35 (0,33; 0,36) $p = 0,29$
	после лечения	0,36 (0,35; 0,39) $p = 0,89$	0,36 (0,34; 0,38) $p = 0,18$
Диаметр плечевой артерии при проведении пробы реактивной гиперемии, см	до лечения	0,39 (0,36; 0,42)	0,38 (0,35; 0,40) $p = 0,88$
	после лечения	0,40 (0,39; 0,45) $p = 0,07$	0,40 (0,36; 0,42) $p = 0,16$
Дилатация, вызванная потоком (ЭЗВД) %	до лечения	8,0 (3,9; 9,4)	8,5 (5,5; 12,1) $p = 0,25$
	после лечения	15,4 (9,7; 17,8) $p < 0,001$	9,7 (6,9; 11,8) $p = 0,6$
Диаметр плечевой артерии через 15 минут отдыха, см	до лечения	0,37 (0,35; 0,40)	0,35 (0,30; 0,37) $p = 0,17$
	после лечения	0,36 (0,35; 0,38) $p = 0,46$	0,36 (0,34; 0,38) $p = 0,3$
Диаметр плечевой артерии в пробе с нитроглицерином, см	до лечения	0,46 (0,43; 0,48)	0,43 (0,40; 0,47) $p = 0,14$
	после лечения	0,48 (0,43; 0,49) $p = 0,87$	0,47 (0,43; 0,49) $p = 0,1$
Дилатация, вызванная нитроглицерином (ЭНЗВД) %	до лечения	22,1 (16,2; 27,8)	24,3 (16,3; 33,3) $p = 0,41$
	после лечения	26,0 (17,6; 34,7) $p = 0,43$	27,4 (19,4; 33,3) $p = 0,23$
Исходная скорость кровотока, мм/мин	до лечения	20,3 (17,3; 25,1)	21,6 (18,2; 22,4) $p = 0,98$
	после лечения	20,3 (14,9; 25,1) $p = 0,36$	20,7 (17,4; 21,6) $p = 0,99$
Скорость кровотока при пробе с манжеткой, мм/мин	до лечения	20,6 (15,0; 25,1)	20,6 (18,3; 22,9) $p = 0,37$
	после лечения	22,7 (18,8; 24,4) $p = 0,49$	22,7 (20,8; 24,3) $p = 0,8$
Изменения скорости кровотока при реактивной гиперемии, %	до лечения	2,2 (-11,1; 12,7)	7,2 (-2,7; 15,3) $p = 0,21$
	после лечения	15,1 (2,0; 21,9) $p = 0,04$	11,2 (5,1; 20,7) $p = 0,5$

Примечание: вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с величиной:

$p^*$  - при сравнении между I и II группами (U-критерий Манна-Уитни);

$p^{**}$  – при сравнении с величиной соответствующего показателя в каждой группе до лечения (критерий Вилкоксона).

В группах обследованных женщин до начала терапии содержание стабильных продуктов деградации NO и ЭЗВД плечевой артерии статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ).

При применении лекарственных средств на основе высокоочищенных аминокислот, антиоксидантных и поливитаминных ЛС, содержащих витамины группы В, отмечается восстановление физиологической реакции плечевой артерии на постокклюзионную гиперемию на фоне статистически значимого повышения  $NO_2/NO_3$ . Так,

у пациенток I группы на фоне проводимой терапии имело место статистически значимое увеличение прироста ЭЗВД в 1,9 раза (с 8,0 (3,9; 9,4)% до 15,4 (9,7; 17,8)%,  $p < 0,001$ ), увеличение содержания нитратов/нитритов в плазме крови в 1,6 раза (с 27,44 (20,56; 33,06) мкмоль/л до 44,31 (35,56; 56,81) мкмоль/л,  $p = 0,002$ ).

При назначении традиционной терапии не наблюдались положительные изменения вазорегулирующей функции эндотелия: количество нитратов/нитритов в крови оставалось практически на уровне до начала лечения (32,13 (24,94; 43,06) мкмоль/л и 35,54 (30,0; 48,68) мкмоль/л соответственно,  $p = 0,17$ ), прирост ЭЗВД также был незначительным (с 8,5 (5,5; 12,1)% до 9,7 (6,9; 11,8)%,  $p = 0,6$ ).

Следовательно, применение в комплексной терапии менопаузальных нарушений у женщин в постменопаузе экзогенного донатора монооксида азота (аргинина), антиоксидантов и витаминов группы В способствовало фармакологической регуляции функции эндотелия через нормализацию синтеза монооксида азота и, очевидно, снижению повреждающего действия на эндотелий оксидативного стресса, что свидетельствует о патогенетическом характере проводимой терапии.

### Выводы

1. Включение в комплекс лечебных мероприятий у женщин с хирургической и естественной менопаузой лекарственных средств на основе высокоочищенных аминокислот в сочетании с антиоксидантными и поливитаминными лекарственными средствами, содержащими витамины группы В, приводит к нормализации уровней маркеров эндотелиальной дисфункции (снижение количества ЦЭК в плазме крови в 1,8 раза, повышение уровня нитратов/нитритов в 1,6 раза в плазме крови) и восстановлению вазорегуляторной функции эндотелия (увеличение диаметра плечевой артерии после реактивной гиперемии в 1,9 раза).

2. Традиционная терапия (ЗГТ, фитоэстрогены) не способствовала нормализации эндотелиальной дисфункции: не повышался уровень вазодилатора NO в крови, не увеличивался прирост ЭЗВД, практически не изменялось количество ЦЭК.

3. Применение у женщин с хирургической и естественной менопаузой лекарственных средств на основе высокоочищенных аминокислот в сочетании с антиоксидантными и поливитаминными лекарственными средствами, содержащими витамины группы В, является эффективным и безопасным способом коррекции нарушений функционального состояния эндотелия сосудов в постменопаузе.

## EFFICIENCY OF DIFFERENTIATED APPROACH TO THE TREATMENT AND PREVENTION OF DISORDERS OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN WOMEN WITH SURGICAL AND NATURAL MENOPAUSE

Kolbasova E.A., Kiseleva N.I.

Educational Establishment Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

*The purpose of the study – to evaluate the effectiveness of a differentiated approach to the treatment and prevention of disorders of endothelial function in postmenopausal women. 54 patients have been treated in the period of postmenopausal women: 39 women (I group) using a combined therapy, including endothelioprotective drugs and 15 women (II group) with the use of conventional therapy. Combined therapy led to decrease in the median values of the number of circulating endothelial cells in women in group I 1.8 times, increase in content of nitrate/nitrite in the blood plasma of 1.6 times and to the increase in endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery by 1.9 times, that indicates an improvement of the endothelium state against the therapy.*

**Key words:** menopause, endothelial dysfunction, endothelioprotective medicines.

Адрес для корреспонденции: e-mail: lankolb@rambler.ru

Поступила 28.08.2013

### Литература

1. Веремей, И. С. Модифицированный метод определения  $\text{NO}^3$  и  $\text{NO}^2$  с помощью цинковой пыли в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди / И. С. Веремей, А.П. Солодков, С.С. Осочук // Дисфункции эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: труды респ. науч.-практ. конф., Витебск, 16–17 ноября 2000 г. / Вит. гос. мед. ун-т, редкол.: А. П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2000. – С. 112–115.
2. Гормональная реабилитация женщин при выпадении функции яичников: пособие для врачей / В.И.Кулаков [и др.]; под ред. В.И.Кулакова. М., – 2004. – 17 с.
3. Григорян, О.Р. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Альтернативные и дополнительные методы терапии в климактерии / О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева // Consilium Medicum. – 2011. – Том 13, Гинекология №3. С. 215–220.
4. Зайдиева, Я.З. Новые возможности лечения климактерических расстройств в постменопаузе / Я.З. Зайдиева // Гинекология. – 2003. – Т.5, №1. – С. 10–15.
5. Занько, Ю.В. Современный взгляд на проблемы хирургической менопаузы / Ю.В. Занько // Охрана материнства и детства. – 2003-2004. – № 4-5. – С. 172–176.
6. Изменение количества десквамированных эндотелиоцитов у женщин в постменопаузе / А.В. Говорим [и др.] // Актуальные вопросы кардиологии: тезисы докладов ежегодной (XI) научно-практической конференции с международным участием, г. Тюмень, 2004 г. – Тюмень, 2004. – С. 90.
7. Сметник, В.П. Альтернатива заместительной гормонотерапии / В.П. Сметник // Медицина климактерия / В.П. Сметник. – Москва: Литера, 2006. – С. 166–186.
8. Сметник, В.П. Климактерические расстройства и методы их коррекции / В.П.Сметник // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3, № 11. – С. 546–548.
9. Чижова, Г.В. Новые возможности использования заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе для коррекции нарушений психоэмоциональной сферы / Г.В. Чижова, Т.П. Цветкова, Л.В. Смирнова // Здравоохранение Дальнего Востока. – Хабаровск – 2007. – №3. – С. 62–64.
10. Юренева, С.В. Негормональные методы лечения вазомоторных симптомов менопаузы с позиции медицины, основанной на доказательствах / С.В. Юренева, С.В. Моисеев // Клини. фармакол. и тер. – 2010. – №2. – С. 69–74.
11. Diagnosis and management of mood disorders during the menopausal transition / L.S. Cohen [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2005. – Vol.118, №12. – P. 93–97.
12. Effects of progesterone and estrogen on endothelial dysfunction in porcine coronary arteries / M.W. Cox [et al.] // J Surg Res. – 2005. – Vol. 124, №1 – P. 104–111.
13. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // Physiology bohemoslovaca. – 1978. – Vol. 27, № 2. – P.140–144.
14. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy / C.M. Rivera [et al.] // Menopause. – 2009. – № 16. – P. 15–23.
15. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340, № 8828. – P. 1111–1115.
16. Oophorectomy and cardiovascular mortality: is there a link? / W.H. Parker [et al.] // Maturitas. – 2009. – № 16. – P. 11–12.