



М. А. Репина

Кафедра репродуктивного здоровья женщин Санкт-Петербургской медицинской академии последилового образования МЗ РФ, Санкт-Петербург

Менопаузальный метаболический синдром и ожирение

■ Представлено значение для метаболических процессов снижения концентрации эстрадиола в связи с выпадением функции яичников у женщин. Детально обсуждено влияние различных режимов заместительной гормональной терапии, различных прогестагеновых компонентов, входящих в состав препаратов.

■ **Ключевые слова:** ожирение, менопаузальный метаболический синдром, эстрадиол, заместительная гормональная терапия.

Выпадение функции яичников с катастрофическим снижением биосинтеза эстрадиола и прогестерона сопровождается гормональной перестройкой в организме женщины. Эстрадиол, гормон репродуктивной функции, одновременно участвует в процессах гомеостаза, в регуляции утилизации и сохранения энергии, поэтому его дефицит приводит к развитию менопаузального метаболического синдрома. Последний включает изменения спектра липопротеинов, развитие инсулинорезистентности, повышение коагуляционного потенциала, снижение уровня глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ), повышение уровня лептина и ожирение.

Ожирение является видимой вершиной айсберга, тенденция к его развитию появляется в 40–45 лет (пре- перименопауза), усиливается после 50–55 лет (постменопауза).

Исследование проблемы ожирения у женщин сталкивается с рядом вопросов: общая прибавка массы тела в разные возрастные периоды менопаузы; особенности отложения жира и характеристика телосложения; соотношение жира и «нежирной» массы тела, их динамика в период менопаузы; течение указанных процессов под влиянием заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Характеристика менопаузального метаболического синдрома

1. Повышение уровня общего холестерина
2. Повышение холестерина ЛПНП
3. Повышение ЛП (а)
4. Снижение холестерина ЛПВП
5. Повышение уровня триглицеридов
6. Повышение уровня фибриногена
7. Повышение уровня гомоцистеина
8. Гиперагрегация тромбоцитов
9. Повышение уровня фактора VII
10. Снижение уровня ингибитора плазменного активатора-1 (ПАИ-1)
11. Усиление процессов окисления
12. Ухудшение функции эндотелия
13. Повышение инсулинорезистентности
14. Снижение биосинтеза инсулина
15. Снижение клиренса инсулина
16. Повышение уровня глюкозы
17. Снижение уровня ГСПГ
18. Повышение уровня лептина
19. Избыточная масса тела
20. Абдоминальный вариант ожирения

Прибавка массы тела отмечается у 75–80% женщин с началом перименопаузы, особенно выражена в постменопаузе. По данным И.Г. Шестаковой (2001), у женщин в возрасте $52,6 \pm 5,3$ года увеличение массы тела составляет 5–24 кг ($9,7 \pm 4,2$ кг) по сравнению с репродуктивным возрастом; у 50,9% из них индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м².

Согласно собственным данным, прибавка массы тела начинается в возрасте 42–46 лет, то есть с началом перименопаузального периода. В этой группе женщин ИМТ ≥ 30 кг/м² встречается лишь в 7,0 % случаев, и чаще находится в пределах 26–29 кг/м². Ситуация меняется с наступлением постменопаузы: в три раза возрастает число женщин с ИМТ ≥ 30 кг/м², более чем в два раза снижается число пациенток с нормальным ИМТ (табл. 1).

Неблагоприятная динамика массы тела сопровождается изменением телосложения: формируется центральный или абдоминальный (андроидный) вариант ожирения, что, несомненно, связано с ослаблением эстрогенного влияния на ткани, изменением баланса половых стероидных гормонов в сторону андрогенов за счет сохраняющегося биосинтеза тестостерона в яичниках и надпочечниковых андрогенов. Этот факт подтверждают исследования уровней половых стероидов в яичниковой вене и общем кровотоке у женщин в постменопаузе: уровень эстрадиола соответственно равен 0,13 и 0,13 нмоль/л, уровень прогестерона — 0,8 и 0,0 нмоль/л, уровень тестостерона — 2,5 и 1,0 нмоль/л [6].

Согласно данным M.J. Toth и соавт. (2000), характер отложения жира в менопаузе не зависит от возраста и степени ожирения, а зависит только от прекращения функции яичников: уже в ранней постменопаузе объем жира в области бедер больше на 36%, а объем интраабдоминального жира увеличен на 49% по сравнению с женщинами, у которых функция яичников сохранена.

Абдоминальный вариант ожирения можно диагностировать по отношению: объем талии/

объем бедер (ОТ/ОБ), которое увеличивается у большинства женщин старших возрастных групп до 0,85–0,90 и более. Число таких женщин в постменопаузе достигает 81,8%. Абдоминальный вариант ожирения сопровождается обструктивным апноэ — храпом [4]. При массе тела 90 кг и более значительно возрастает риск гиперплазии и рака эндометрия [24 и др.], риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Ожирение в менопаузе сопровождается уменьшением массы, не содержащей жира, включая мышечную ткань. Исследования с применением двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЕХА) выявили прогрессивное снижение «нежирной» массы в области туловища и конечностей. По данным T. Douchi и соавт. (1998), не содержащая жира масса туловища у женщин в возрасте $40,6 \pm 10,8$ лет составляет $17,9 \pm 1,8$ кг, а в возрасте $61,8 \pm 7,5$ лет — только $16,9 \pm 2,3$ кг ($p > 0,05$; $t = 0,34$). Соответственно общая нежирная масса тела в этих возрастных группах равна $34,2 \pm 3,6$ кг и $32,5 \pm 4,4$ кг ($p > 0,05$; $t = 0,3$).

Степень потери массы, не содержащей жира, неоднозначна, зависит от физической нагрузки и функционального состояния различных органов и систем. Меньшее влияние оказывает возраст и длительность постменопаузы на «нежирную» массу рук и ног. Очевидно, что физическая активность, диета, привычки, поведенческие факторы влияют на развитие ожирения, на соотношение жировой и лишенной жира массы тела в целом. Однако также очевидна связь ожирения с метаболическими процессами и энергозатратами. По данным E.T. Poehlman и соавт. (1995), снижение скорости метаболических процессов в постменопаузе эквивалентно накоплению энергии, равной 60 000–80 000 кДж или 3–4 кг прибавки массы тела в год.

Менопауза сопровождается нарушением толерантности к глюкозе: с каждым годом после прекращения функции яичников такая вероятность увеличивается на 6% [47]. Более точным показателем углеводного обмена и независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии является инсулин [15]. Как известно, среди многих эффектов инсулина значимыми являются стимуляция синтеза триглицеридов, торможение процессов липолиза, влияние на атерогенез, контроль секреции лептина. В менопаузе биосинтез инсулина снижен, но одновременно увеличен период его полураспада в сыворотке крови, повышена инсулинорезистентность, ухудшена элиминация [19 и др.]. По данным И.Г. Шестаковой (2001), повышение базального уровня инсулина имеется у 89% женщин в постменопаузе, у трети

Таблица 1

Индекс массы тела у женщин в пери- и постменопаузе

Индекс массы тела, кг/м ²	Перименопауза 48,4 \pm 3,7 лет		Постменопауза 59,8 \pm 6,4 лет	
	Число пациенток	M \pm m%	Число пациенток	M \pm m%
≤ 25	22	51,2 \pm 7,7	13	23,2 \pm 10,8
26 – 29	18	41,8 \pm 9,2	31	55,4 \pm 6,3
≥ 30	3	7,0 \pm 14,7	12	21,4 \pm 11,0
Итого	43		56	

из них обнаруживаются клинические симптомы инсулинорезистентности (*Acantosis nigricans*).

Инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани также связана с влиянием лептина — белка, состоящего из 167 аминокислот, секретируемого адипоцитами. Он является регулятором энергетического метаболизма: влияет на секрецию нейропептида Y в гипоталамусе (регулятор чувства голода) и секрецию инсулина. Поэтому концентрация лептина в сыворотке крови положительно коррелирует с массой тела и увеличивается при ожирении [48,13]. Обсуждается связь между секрецией лептина и содержанием эстрадиола [33, 28 и др.].

Инсулин влияет на активность липопротеиновой липазы, и в случае инсулинорезистентности повышается уровень незэтерифицированных жирных кислот, что способствует усиленному синтезу триглицеридов и снижению уровня ЛПВП [18]. Эти и другие изменения спектра липопротеинов хорошо известны у женщин в перименопаузе: наряду с гипертриглицеридемией отмечено повышение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и субфракции ЛП (а), снижение уровня холестерина ЛПВП, особенно 2-й субфракции. Указанный вариант дислипидемии, как значимый фактор менопаузального метаболического синдрома, положительно коррелирует со степенью дефицита эстрадиола. Кроме того, «незанятые» эстрадиолом эстрогеновые рецепторы, расположенные в эндотелии (ER- α и ER- β), облегчают внедрение эфиров холестерина ЛПНП в сосудистую стенку. Согласно последним данным, на процессы дислипидемии и атеросклероза определенное влияние оказывает гормон роста. Снижение его ночной секреции у пожилых лиц находится в обратной корреляции с уровнем общего холестерина и холестерина ЛПНП и в прямой — с уровнем холестерина ЛПВП [12].

Так как метаболические нарушения в менопаузе индуцирует и поддерживает дефицит эстрадиола, связанный с истощением фолликулярного аппарата яичников, возникает закономерный вопрос: возможно ли устранение или хотя бы «смягчение» этих нарушений с разрывом порочного круга и, следовательно, снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых женщин назначением препаратов эстрогенов?

К настоящему времени накоплен огромный опыт применения экзогенных эстрогенов, содержащихся как в контрацептивных препаратах (синтетический стероид этинилэстрадиол), так и в препаратах для заместительного гормонального лечения (натуральный эстрадиол, эстерифицированная или микронизированная форма, конъюгированные эстрогены).

Что касается натуральных эстрогенов, используемых в ЗГТ, то их влияние на спектр липопротеинов зависит от путей введения (пероральный, трансдермальный), режимов ЗГТ, качества вводимых эстрогенов (натуральный эстрадиол или конъюгированные эстрогены, экстрагированные из мочи беременных кобыл) и ряда других моментов. Свое влияние на течение менопаузального метаболического синдрома оказывают прогестагены (агонисты прогестерона), добавляемые в препараты ЗГТ в циклическом (9–14 дней в 21–28-дневном цикле) или непрерывном режиме с целью защиты эндометрия от гиперплазии и рака.

Фактически все прогестагены происходят из двух источников синтеза: молекулы тестостерона, лишенной метиловой группы в позиции 19 атома углерода (19-норстероиды) и молекулы прегнана (прогестерона). По понятным причинам препараты 19-норстероиды сохраняют остаточный андрогенный, анаболический эффект, неблагоприятно влияющий на инсулинорезистентность, уровень гликемии, метаболизм липидов. Между тем именно эти компоненты (левоноргестрел, норэтистерон, норэтистерон ацетат) широко представлены в препаратах ЗГТ. Очевидно, что их циклическое и тем более непрерывное введение вместе с эстрадиолом значительно снижает или полностью нивелирует положительное влияние последнего на сосудистую систему.

Другие прогестагены, производные прегнана, меньше числом; некоторые из них не лишены побочных эффектов. Примером может служить медроксипрогестерон ацетат (МПА), обладающий аффинитетом к глюкокортикостероидным рецепторам и слабым андрогенным эффектом. Этот прогестаген также входит в состав ряда препаратов для ЗГТ, зарегистрированных в Российской Федерации.

Степень андрогенного и, следовательно, отрицательного влияния на ожирение и метаболические процессы в случаях приема указанных выше прогестагенов зависит и от концентрации ГСПГ, который связывает тестостерон, в определенной степени блокируя андрогенный эффект. В то же время состояние инсулинорезистентности при менопаузальном метаболическом синдроме сопровождается снижением концентрации ГСПГ в сыворотке крови [32], а низкие концентрации ГСПГ напрямую связаны с триглицеридемией и развитием абдоминального варианта ожирения [21].

Представленные данные, с нашей точки зрения, частично объясняют разноречивость сведений о влиянии ЗГТ на ожирение и метаболический синдром. Кроме того, разноречивость результатов объясняется разным методологи-

ческим подходом к исследованиям, различием пациенток по сопутствующей соматической отягощенности, возрасту, длительности и особенностям течения пери- и постменопаузы, по стилю жизни, привычкам, характеру питания, по социальному и экономическому статусу.

Тем не менее можно констатировать определенный прогресс в представлениях о влиянии ЗГТ на разные аспекты менопаузального метаболического синдрома. Так, изменилось представление о влиянии ЗГТ на массу тела: если раньше полагали, что ЗГТ сопровождается дополнительным увеличением массы тела, то в настоящее время убедительно показано, что масса тела либо не меняется, либо, что чаще — снижается при назначении ЗГТ. Появился тезис о том, что ЗГТ является патогенетическим методом лечения ожирения. Эволюция взглядов на ожирение и ЗГТ происходит параллельно появлению новых препаратов эстрадиола (микронизированная форма) и прогестагенов (дидрогестерон, диеногест, дроспиренон).

Так, по данным E.T. Reubinoff и соавт. (1995), J.F. Aloia и соавт. (1995), ЗГТ в течение года с применением конъюгированных эстрогенов в сочетании с МПА способствует увеличению общей массы и массы жировой ткани, что авторы связывают с низкой эстрогенной активностью препарата по сравнению с микронизированным эстрадиолом. С нашей точки зрения, в этом случае нельзя исключить и влияние лептина: по данным J. Matalliotakis и соавт. (2000), основанным на 2-, 4-, 6- и 9-месячном лечении конъюгированными эстрогенами они повышают уровень лептина.

С другой стороны, назначение натурального эстрадиола (трансдермальный, пероральный путь) в сочетании с дидрогестероном способствует уменьшению массы тела на $4,5 \pm 0,3$ кг, уменьшению объема талии на $6,1 \pm 0,8$ см у 98% пациенток [5].

W. Hanggi и соавт. (1998) исследовали три режима ЗГТ: циклический с эстрадиолом и дидрогестероном соответственно 2 и 10 мг/сут (фемостон); циклический с трансдермальным освобождением эстрадиола (50 мкг/сут) в сочетании с дидрогестероном (10 мг/сут); непрерывный с назначением тиболона (ливиала). Через год лечения отмечено некоторое снижение массы тела и жировой массы при приеме фемостона и тиболона и увеличение этих параметров при трансдермальном введении эстрадиола (соответственно на $2,0 \pm 0,9\%$ и $4,7 \pm 2,2\%$ по отношению к исходным показателям). Данное обстоятельство авторы объясняют недостаточным введением эстрадиола при трансдермальном режиме. Доказательством этому было

формирование андроида типа ожирения, еще усилившегося к концу второго года лечения.

Эти данные расходятся с таковыми у И.Г. Шестаковой (1999), также исследовавшей в течение года трансдермальный вариант ЗГТ с аналогичными, описанными W. Hanggi и соавт. компонентами и дозами. Ею отмечено снижение массы тела с $87,4 \pm 6,7$ до $83,3 \pm 7,1$ кг и уменьшение объема талии с $99,7 \pm 3,6$ до $94,5 \pm 3,76$ см.

Собственные данные относительно влияния ЗГТ на динамику массы тела получены при сравнении двух препаратов — климонорма (21-дневный циклический режим с эстрадиола валератом 2 мг/сут и добавлением в течение 9 дней второй фазы левоноргестрела 150 мкг/сут) и фемостона (28-дневный циклический режим с микронизированным эстрадиолом 2 мг/сут и добавлением в течение 14 дней второй фазы дидрогестерона 10 мг/сут).

К концу 1-го месяца приема микронизированного эстрадиола с циклическим включением дидрогестерона масса тела фактически не изменилась или отмечено ее незначительное снижение. Через 2–3 месяца у 86,7 пациенток зарегистрировано уменьшение массы тела в пределах 1–3 кг (табл. 2). Эта тенденция несколько изменилась к концу 6-го месяца лечения: уменьшение массы тела имелось более чем у трети пациенток, почти у четверти она оказалась не измененной по отношению к исходному уровню. У 8% отмечено незначительное (в пределах 1 кг) увеличение массы тела. Представленные данные, а также более отдаленные результаты наблюдения за состоянием пациенток, находящихся на подобном варианте ЗГТ, свидетельствуют, что ее не следует расценивать как метод лечения ожирения. Однако эстрадиол, безусловно, относится к факторам, позволяющим стабилизировать массу тела, чему не препятствует прогестаген дидрогестерон.

Иная ситуация отмечена при включении в ЗГТ левоноргестрела (климонорм). Как видно из табл. 2, фактически у 3/4 пациенток произошло увеличение массы тела, в том числе — в пределах 2–3 кг уже к концу первого месяца приема. Эта ситуация сохранилась на 2–3 циклах, что послужило основанием для отказа от дальнейшего приема препарата более чем у половины пациенток. Через 6 месяцев лечения произошла определенная адаптация к препарату у 56,3% женщин, продолживших прием климонорма. В то же время 43,7% пациенток сохранили увеличенную массу тела.

Анаболическое, андрогенное действие 19-норпрогестагенов отмечено и в случае приема тиболона (ливиал), являющегося производным

норэтистерона со слабой эстрогенной активностью: увеличение массы тела [36], отложение жира по центральному, абдоминальному варианту [23].

Спорен и мало изучен вопрос о влиянии ЗГТ на лишнюю жира массу тела. По данным W. Hanggi и соавт. (1998), D.R. Taaffe и соавт. (1995), несмотря на назначение эстрадиола, лишняя жира масса тела с возрастом имеет тенденцию к снижению, прогрессивно снижается и мышечная сила. Однако S.K. Phillips и соавт. (1993) полагают, что ЗГТ все же замедляет процесс потери мышечной силы. ЗГТ также способствует повышению общих энергозатрат, которые в течение трех месяцев лечения увеличиваются с 1666 ± 160 до 1711 ± 150 ккал / 24 часа [11].

Суммируя представленные данные, можно сделать вывод о том, что динамика массы тела и массы жировой ткани под влиянием ЗГТ безусловно зависит от компонентов, входящих в состав препаратов. Однако этот механизм опосредован через воздействие на метаболические процессы и зависит от многих других эндогенных и экзогенных факторов (состояние инсулинорезистентности, уровень лептина, варианты дислипидемии, характер питания, физическая активность и др.). Благоприятное влияние эстрадиола на метаболические процессы заключается в снижении концентрации инсулина и гликемии [1, 2, 10] и усилении синтеза ГСПГ, в результате чего снижается концентрация тестостерона в сыворотке крови и уменьшается анд-

рогенный, анаболический вклад в менопаузальный метаболический синдром. Монотерапия эстрадиолом или добавление к эстрадиолу прогестерона, близкого по структуре к прогестерону (дидрогестерон), в циклическом или непрерывном режиме снижают уровень инсулина соответственно на 50,2; 48,9 и 55,4% [5]. В то же время добавление к эстрадиолу прогестагенов 19-норстероидного ряда тормозит указанные благоприятные эффекты.

Очевидна связь избыточной массы тела и метаболизма липопротеинов. Влияние ЗГТ на спектр липопротеинов достаточно детально изучено.

Можно считать доказанным факт благоприятного действия эстрогенов на уровень холестерина ЛПВП и ЛПНП. Так, по данным A. Nabulsi и соавт. (1993), у пациенток, получающих эстрогены, уровень субфракций холестерина ЛПВП2 и ЛПВП3 значительно выше, чем у лиц без заместительного лечения. Аналогичны данные J. Naarbo и соавт. (1991), B. Walsh и соавт. (1991) и др. Последние авторы считают, что увеличение ЛПВП происходит преимущественно за счет субфракции ЛПВП2, это связано с подавлением эстрогенами печеночной липазы, в результате чего снижается деградация ЛПВП2. За счет первичного прохождения через печень эстрогены, вводимые перорально, способствуют большему повышению концентрации ЛПВП, чем эстрогены, назначаемые трансдермально.

При обоих путях введения эстрогенов примерно одинаково снижается уровень холесте-

Таблица 2

Динамика массы тела на фоне ЗГТ

Динамика массы тела, кг		Климонорм (n = 41)		Фемостон 2/10 (n = 45)	
		Число пациенток	M ± m	Число пациенток	M ± m
Через 1 месяц	— (1-3)	—	—	7	15,6 ± 3,5
	— (<1)	—	—	19	42,2 ± 2,9
	0	10	27,8 ± 3,5	17	37,8 ± 3,0
	+ (<1)	9	25,0 ± 3,5	2	4,4 ± 3,7
	+ (1-2)	7	19,4 ± 3,7	—	—
	+ (> 2-3 и >)	10	27,8 ± 3,5	—	—
	Нет данных	5	—	—	—
Через 2-3 месяца	— (1-3)	—	—	12	26,7 ± 3,9
	— (<1)	—	—	27	60,0 ± 2,4
	0	8	24,2 ± 3,6	4	8,9 ± 3,7
	+ (<1)	9	27,3 ± 3,5	2	4,4 ± 3,7
	+ (1-2,9)	12	36,4 ± 3,3	—	—
	+ (>3 и >)	4	12,1 ± 3,9	—	—
	Нет данных	8	—	—	—
Через 6 месяцев	— (1-3)	—	—	22	56,4 ± 2,8
	— (<1)	—	—	5	12,8 ± 3,9
	0	9	56,3 ± 3,3	9	23,1 ± 3,7
	+ (<1)	3	18,7 ± 4,5	3	7,7 ± 4,0
	+ (1-2)	2	12,5 ± 4,7	—	—
	+ (>2-3 и >)	2	12,5 ± 4,7	—	—
	Нет данных	25	—	6	—

рола ЛПНП. По данным Т. Buch и соавт. (1987); G. Samsioe (1996) и др. под влиянием эстрогенов концентрация холестерина ЛПНП снижается на 5–15%, а S. Whitcroft и соавт. (1994), полагают, что пероральный путь введения эстрогенов более эффективен в плане снижения уровня холестерина ЛПНП, чем трансдермальный, но гипохолестеринемический эффект менее длителен, чем при назначении специальных препаратов (ловастатин).

Много спорного относительно влияния гормональной терапии на ЛП(а). Его открытие в 1963 г. привлекло внимание специалистов к ЛП(а) как возможному маркеру риска атеросклеротического повреждения сердечно-сосудистой системы. С повышенным уровнем ЛП(а) в сыворотке крови связывают наследственную предрасположенность к ишемической болезни сердца. Повышение концентрации ЛП(а) у женщин в менопаузе отмечено E. Meilahn и соавт. (1991); G. Albers и соавт. (1984). Последние авторы нашли снижение концентрации ЛП(а) в среднем на 65% у женщин, получавших анаболический стероид станазол. Аналогичные результаты представлены D. Crook и соавт. (1992) при лечении пациенток даназолом: концентрация ЛП(а) снижалась на 80%. E. Farish и соавт. (1991), J. Rumer и соавт. (1993) также отметили снижение уровня фракции ЛП(а) при назначении прогестагенов с андрогенными свойствами — норэтистерона (10 мг/сут), тиболона (2,5 мг/сут). Во всех случаях снижение фракции ЛП(а) сопровождалось снижением концентрации холестерина ЛПВП и повышением ЛПНП. Абсолютно те же результаты при назначении тиболона получены W. Hanggi и соавт. (1997). С другой стороны, уровень эндогенных эстрогенов не оказывает влияния на динамику ЛП(а) [30].

Еще менее ясен вопрос относительно влияния на метаболизм липидов конъюгированных эквинных эстрогенов и прогестагенов, включаемых в препараты ЗГТ.

Конъюгированные эстрогены используют для целей ЗГТ несколько десятков лет. В 1993–1998 гг. были проведены исследования состояния сердечно-сосудистой системы на фоне непрерывной заместительной гормональной терапии конъюгированными эквинными эстрогенами 0,625 мг/сут в сочетании с медроксипрогестероном ацетатом 2,5 мг/сут (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)). Все пациентки были в возрасте постменопаузы (67 ± 7 лет), имели подтвержденный диагноз коронарной болезни сердца и дополнительные факторы риска: диабет (18%), избыточную массу тела (55%), курение (13%). В результате оказалось,

что в течение первого года лечения риск нового инфаркта выше, чем в группе плацебо, но на 4–5 годы снижался с 4,25 до 2,3 на 100 пациенток. В течение первого года лечения отмечено очень незначительное снижение уровня холестерина ЛПНП (на 14%), слабо выраженное повышение холестерина ЛПВП (на 8%), повышение уровня триглицеридов (на 10%). Представленные данные заставляют сомневаться в ближайшем положительном эффекте конъюгированных эстрогенов на сердечно-сосудистую систему у пожилых пациенток с ИБС.

Влияние прогестагенов на липидный спектр может быть учтено при сравнении концентрации липопротеинов в две условные фазы приема препарата — «эстрогеновую» (прием одного эстрадиола) и «прогестагеновую» (прием эстрадиола в сочетании с прогестагеном). Данные таких сравнений разноречивы. Так, по данным A. Nabulsi и соавт. (1993), применение эстрогенов вместе с прогестагенами не мешает увеличению уровня холестерина ЛПВП. Согласно M. Tikkanen и соавт. (1996), невысокие дозы прогестагенов с андрогенными свойствами, как и дериватов прегнана (медроксипрогестерона ацетат, микронизированный прогестерон) незначительно снижают уровень ЛПВП, выраженное его снижение происходит лишь при назначении левоноргестрела в дозе 125–250 мкг/сут или норэтистерона в дозе 5 мг/сут. Снижение уровня ЛПВП в «прогестагеновую» фазу ЗГТ независимо от пути введения эстрогенов (трансдермальный, пероральный) выявили S. Whitcroft и соавт. (1994). Авторы считают, что прогестагены с андрогенными свойствами усиливают катаболизм ЛПВП, что нивелирует положительный эффект эстрогенов.

J. Naarbo (1994) в двухлетнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показал, что ЗГТ способствует снижению холестерина ЛПВП в «прогестагеновую» фазу независимо от свойств прогестагена (ципротерон ацетат, медроксипрогестерон ацетат, дезогестрел, левоноргестрел). Через два года наблюдения отрицательное влияние на уровень ЛПВП сохранялось в группах женщин, получавших левоноргестрел и дезогестрел.

Нами проведено сравнительное исследование спектра липопротеинов на фоне 3–6-месячного приема климонорма (эстрадиола валерат плюс норстероид левоноргестрел) и фемостона (микронизированный эстрадиол плюс дидрогестерон). При обследовании пациенток в перипостменопаузе до начала ЗГТ, как и при обследовании более молодых женщин с сохраненным менструальным циклом (40–44 года) выявлены достаточно

высокие исходные показатели общего холестерина: $6,47 \pm 2,1$ и $6,02 \pm 2,7$ ммоль/л соответственно и холестерина ЛПНП — $4,23 \pm 1,2$ и $4,10 \pm 1,9$ ммоль/л соответственно.

На фоне 3–6-месячной ЗГТ динамика липопротеинов оказалась различной: у пациенток, принимавших климонорм, отмечено повышение концентрации общего холестерина и холестерина ЛПНП по сравнению с исходными показателями. Прием фемостона способствовал снижению указанных параметров, а также снижению концентрации триглицеридов (табл. 3). Так как по эстрогенному компоненту оба препарата сходны, разнонаправленные изменения в спектре липопротеинов можно объяснить влиянием отличающихся по структуре прогестагенов, а также прерывистым воздействием эстрадиола на метаболические процессы в режиме климонорма (7-дневные интервалы в приеме каждые 28 дней цикла).

Прием фемостона способствовал тенденции к снижению уровня триглицеридов, роль которых значима в патогенезе ожирения. Как известно, триглицериды циркулируют в сыворотке крови в виде сложных эфиров жирных кислот с глицеролом и входят в состав хиломикронов, ЛПОНП и ЛПСП. Концентрация триглицеридов увеличивается с возрастом [41]. Пероральное введение эстрогенов также повышает содержание триглицеридов в крови [46], в основном за счет фракции ЛПОНП, которая быстро разрушается в печени, или образуются более плотные комплексы, богатые ЛПНП [45].

Повышения концентрации триглицеридов не происходит при трансдермальном введении эстрадиола [27], а также при сочетании эстрадиола с прогестагенами [40]. Этот эффект, видимо, свойственен не всем прогестагенам или может быть нивелирован конъюгированными эстрогенами. Так, по данным М. Tikkanen и соавт. (1996), трехлетнее применение конъюгирован-

ных эстрогенов с медроксипрогестерона ацетатом или микронизированным прогестероном не выявило положительного влияния последних на уровень триглицеридов, который был повышен как в процессе приема эстрогенов, так и их сочетания с прогестагенами.

Таким образом, прогестагены, включаемые в препараты ЗГТ, в зависимости от их химической структуры могут либо полностью устранить благоприятный эффект эстрадиола на сосудистую систему, либо оказаться нейтральными или даже синергичными эстрадиолу. К числу последних, крайне малочисленных прогестагенов, очевидно, можно отнести дидрогестерон.

С целью уточнения данной версии нами исследовано содержание апобелков у пациенток, находившихся на ЗГТ фемостоном 2/10 (эстрадиол 2 мг/сут с циклическим добавлением дидрогестерона 10 мг/сут) и у 10 здоровых женщин более молодого возраста (42–44 года) с регулярным менструальным циклом.

Как известно, апобелки являются стабилизаторами макромолекулярных комплексов липопротеинов, образуя их наружную оболочку. Апобелки (апо А-I, апо А-II) связаны с фракциями ЛПВП, а апобелки В — с фракциями липопротеинов низкой плотности: апо белок В48 — стабилизатор хиломикронов, а полностью «смонтированная» молекула или апобелок В100 — стабилизатор ЛПНП и ЛПОНП. Другие апобелки (например, С) изучены меньше.

Учитывая связь апобелков определенного типа с определенными фракциями липопротеинов, их считают фактическими маркерами риска развития атеросклероза. Сведения об уровне апобелков у женщин в менопаузе немногочисленны. J. Jensen и соавт. (1990), J. Stevenson и соавт. (1993) сообщают о повышении уровня апобелка В100; E. Schaefer и соавт. (1983) — об усилении биосинтеза апобелка А1 под влиянием эстрадиола.

Таблица 3

Динамика липопротеинов и глюкозы в сыворотке крови на фоне ЗГТ

Параметры	Климонорм		Фемостон 2/10	
	Исходные	Через 3–6 месяцев	Исходные	Через 3–6 месяцев
Триглицериды, ммоль/л	$1,12 \pm 0,1$	$1,12 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,1$
Общий холестерол, ммоль/л	$5,75 \pm 0,2$	$6,33 \pm 0,14^*$	$6,58 \pm 0,9$	$5,5 \pm 0,4$
Холестерол ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,1$	$1,45 \pm 0,03$	$1,7 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,2$
Холестерол ЛНПН, ммоль/л	$4,04 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,1$	$5,6 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,8$
Холестерол ЛПОНП, ммоль/л			$0,63 \pm 0,1$	$0,52 \pm 0,1$
Общий холестерол/холестерол ЛПВП	$4,4 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,5$
Глюкоза, ммоль/л	$5,17 \pm 0,2$	$5,38 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,8$	$4,7 \pm 0,3$

* $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований позволили установить, что в естественном менструальном цикле уровень апобелка А1 выше в фолликулярную, чем в лютеиновую фазы цикла. Динамика апобелка В100 имеет противоположный вектор: его уровень имеет тенденцию к повышению в лютеиновую фазу ($1,02 \pm 0,04$ до $1,12 \pm 0,06$ ммоль/л), что, очевидно, связано с функцией желтого тела и влиянием высоких концентраций прогестерона. Иными словами, в лютеиновой фазе нормального менструального цикла наблюдается тенденция к изменению липидного профиля в сторону увеличения атерогенных фракций.

У пациенток более старшего возраста, получавших фемостон, динамика апобелков отличалась от представленных выше данных. Во-первых, обращали на себя внимание более высокие цифры апобелка апо А1 и более низкие цифры апобелка апо В100 в условную «эстрогеновую» (прием одного эстрадиола) фазу по сравнению с таковыми в фолликулярную фазу нормального менструального цикла у более молодых женщин ($p < 0,01$). Это свидетельствовало о несомненном положительном действии экзогенного эстрадиола на метаболизм липопротеинов (табл. 4).

Еще более впечатляющими оказались результаты исследования апобелков в условную «прогестагеновую» фазу, или в процессе приема пациентками эстрадиола вместе с дидрогестероном.

Последний не только не ухудшал, но даже улучшал динамику апобелков: уровень апо А1 достоверно повышался по сравнению с «эстрогеновой» фазой, то есть был выше, чем у молодых женщин в фолликулярную фазу цикла. Напротив, уровень апобелка В100, хотя и имел тенденцию к повышению в «прогестагеновой» фазе, все же был ниже, чем у молодых женщин в лютеиновой фазе естественного менструального цикла.

Представленный обзор свидетельствует, что ЗГТ является надежным методом воздействия на метаболические процессы в пери- и постменопаузе при условии правильного подбора эстрогенных и прогестагенных компонентов (табл. 5), при правильном подборе режимов ЗГТ.

Появление микронизированного эстрадиола фактически решило проблему качества экзогенных эстрогенов для ЗГТ. В то же время число прогестагенов, не блокирующих положительное влияние эстрадиола на метаболические процессы и массу тела, очень незначительно, многие, если не большинство из входящих в современные препараты для ЗГТ, следует считать мало пригодными с позиций защиты сердечно-сосудистой системы. Поэтому создание новых прогестагенов, синергичных с эстрадиолом в его влиянии на метаболизм, но защищающих эндометрий, является приоритетной задачей индустрии гормональных препаратов.

Таблица 4

Динамика апобелков в фолликулярную и лютеиновую фазы естественного менструального цикла и «эстрогеновую» и «прогестагеновую» фазы ЗГТ фемостон

Апобелки	I фаза			II фаза		
	Фолликулярная	«Эстрогеновая»	Динамика	Лютеиновая	«Прогестагеновая»	Динамика
Апо А1, ммоль/л	$1,68 \pm 0,03$	$1,86 \pm 0,03$	$+0,18^*$	$1,61 \pm 0,04$	$1,93 \pm 0,05$	$+0,32^*$
Апо В100, ммоль/л	$1,02 \pm 0,04$	$0,81 \pm 0,02$	$-0,21^*$	$1,12 \pm 0,06$	$0,88 \pm 0,33$	$-0,24^{**}$

* $p < 0,001$.

** $p < 0,05$.

Таблица 5

Компоненты ЗГТ и их влияние на метаболические процессы

Компоненты	Масса тела	Объем жира	Триглицериды	Холестерол		ЛП(а)	Глюкоза
				ЛПВП	ЛПНП		
Микронизированный эстрадиол	↓	↓	↑	↑	↓	↑	↓
Эстрадиол, трансдермальная форма	↓↑	↓↑	↓→	→	↓	↑	→
Конъюгированные эквинные эстрогены	↑	↑	↑	↑→	↓	↓	→
Прогестагены — 19-норстероиды	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↑
Тиболон (Ливиал)	↑↓	↑↓	↑	↓	↑	↓	↑
Медроксипрогестерона ацетат	↑	↑	↑	↓	↑	→	↑
Дидрогестерон	↓	↓	→	↑	↓	→	→

↑ — повышение, ↓ — снижение, → — нет эффекта.

На сегодня нет «идеального» препарата для ЗГТ, то есть средства, которое бы обеспечило максимальную пользу организму стареющей женщины в плане поддержки сердечно-сосудистой, костной системы, сохранения функции мозга, сохранения оптимальной массы тела и в то же время свело бы к нулю возможные побочные риски, главный из которых — риск рака молочной железы. В то же время есть препараты, которые близки к необходимому уровню, и есть надежда на появление новых средств, подкрепленная быстрым развитием этого направления науки и практики.

Литература

1. Репина М.А. Подходы к профилактике сосудистых нарушений у женщин в пери- постменопаузе // Проблемы репродукции. — 1996. — № 3. — С. 55–59.
2. Репина М.А., Зинина Т.А., Корзо Т.М. Фемостон как препарат для ЗГТ при выпадении функции яичников // Журнал акушерства и женских болезней. — 1999. — № 1. — 94–101.
3. Шестакова И.Г. Влияние комбинированной ЗГТ 17β-эстрадиолом с дидрогестероном на углеводный обмен, массу тела и распределение жировой ткани у женщин в постменопаузе // Климактерий и постменопауза. — 1999. — № 4. — 13–15.
4. Шестакова И.Г. Клинические особенности менопаузального метаболического синдрома // Тез. докл. 1-го Российского конгресса по менопаузе. Климактерий. — 2001. — № 3. — 18–18.
5. Шестакова И.Г., Сметник В.П. Эффективность различных режимов ЗГТ при менопаузальном метаболическом синдроме. Там же, 18–18.
6. Ala-Fossi S.L., Maenpaa J., Aine R., Punnonen R. Ovarian testosterone secretion during perimenopause // Maturitas. — 1998, 29. — С. 239–245.
7. Albers G., Taggart H., Applebaum-Bowden D. et al. Reduktion of lecithin-cholesterol acyltransferase, apolipoprotein D and the Lp(a)/lipoprotein with the anabolik steroid stanozolol // Biochim. Biophys. Acta. — 1984, 795. — P. 293–296.
8. Aloia J.F., Vaswani A., Russo L. et al. The influence of menopause and hormonal replacement therapy on body cell mass and body fat mass // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1995, 172. — P. 896–900.
9. Buch T., Barrett-Connor E., Cowan L. et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women // Circulation. — 1987, 75. — P. 1102–1109.
10. Cagnacci A., Soldani R., Carriero P. et al. Effects of low doses of transdermal 17β-estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women // J. Clin. Endocrin. Metab. — 1992, 74. — P. 1396–1400.
11. Chmoulovsky L., Habicht F., James R.W. et al. Beneficial effect of hormone replacement therapy on weight loss in obese menopausal women // Maturitas. — 1999, 32. — P. 147–153.
12. O'Connor K.G., Harman S.M., Stevens T.E. et al. Interrelationships of spontaneous growth hormone axis activity, body fat and serum lipids in healthy elderly women and men // Metabolism. — 1999, 48. — P. 1424–1431.
13. Considine R., Sinha M.K., Heiman M.J. et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans // N. Engl. J. Med. — 1996, 334. — P. 292–295.
14. Crook D., Sidhu M., Stevenson J. Lipoprotein Lp(a) levels are reduced by danazol, an anabolic steroid // Atherosclerosis. — 1992, 92. — P. 41–47.
15. Despres J.P., Marete A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk // Can. Opin. Lipidol. — 1994, 5. — P. 274–289.
16. Douchi T., Yamamoto Sh., Nakamura S. et al. The effect of menopause on regional and total body lean mass // Maturitas. — 1998, 29. — P. 247–252.
17. Farish E., Fletcher C., Hart D. et al. Effects of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1991, 97. — P. 78–82.
18. Frayn K. Insulin resistance and lipid metabolism // Curr. Opin. Lipidol. — 1993, 4. — P. 197–204.
19. Goodland I.F., Crook D., Stevenson F. et al. Insulin resistance syndrome in postmenopausal women with cardiovascular syndrome // Br. Heart. J. — 1995, 74. — P. 47–52.
20. Haarlo J., Hansen B., Christiansen C. Hormone replacement therapy prevents coronary artery disease in ovariectomized rabbits // APMIS. — 1991, 99. — 721–727.
21. Haffner S., Katz M., Stern M. et al. The relationship between sex hormones to hyperinsulinaemia and hyperglycaemia // Metabolism. — 1988, 37. — P. 683–688.
22. Hanggi W., Lippuner K., Riesen W. et al. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study // Brit. J. Obstet. Gynaecol. — 1997, 104. — P. 708–717.
23. Hanggi W., Lippuner K., Jaegeri Ph. et al. Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy on body composition // Clin. Endocrinol. — 1998, 48. — P. 691–699.
24. Horvath B., Turay A., Kneffel P. Increased body weight as a risk factor for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding // Maturitas. — 2000, 35. — P. 73–73.
25. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women // J. Am. Med. Assoc. — 1998, 280. — P. 605–613.
26. Jensen J., Nilas L., Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins // Maturitas. — 1990, 12. — P. 321–331.
27. Lobo R., Speroff L. International consensus conference on postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system // Fertil Steril, 1994, 62, 176–179.
28. Matalliotakis J., Panidis D., Roussos D. et al. Leptin concentrations in women with POS // Maturitas. — 2000, 35. — P. 57–58.
29. Meilahn E., Kuller L., Matthews K., Stein A. Lp(a) concentrations among pre- and postmenopausal women over time // Circulation. — 1991, 84. — P. 546–557.
30. Van der Mooren J., Demacker P., Thomas C. et al. Beneficial effects on serum lipoproteins by 17β-estradiol + dehydrogesterone therapy in postmenopausal women // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1992, 47. — P. 153–160.
31. Nabulsi A., Folsom A., White A. et al. Association of hormone - replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women // New Engl. J. Med. — 1993, 15. — P. 1069–1075.
32. Nestler J. Editorial: sex hormone binding globulin: a marker for hyperinsulinaemia and / or insulin resistance? // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993, 76. — P. 273–274.
33. Panidis D., Roussos D., Kourtis A. et al. The effect of estrogens on leptin secretion // Maturitas. — 2000, 35. — P. 22–22.
34. Phillips S.K., Rook K.M., Siddie N.C. et al. Muscle weakness in women occurs at earlier age than in men, but strength is preserved by hormone replacement therapy // Clin. Sci. — 1993, 84. — P. 95–98.
35. Poehlman E.T., Toth M.J., Gardner A.W. Changes in energy balance and body composition at menopause: A controlled longitudinal study // Ann. Intern. Med. — 1995, 123. — P. 673–675.
36. Reubinoff B.E., Wurman J., Rojansky N. et al. Effects of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early postmenopausal women: a prospective study // Fertil Steril. — 1995, 64. — P. 963–968.

37. Rymer J., Crook D., Sidhu M. et al. Effects of tibolone on serum concentrations of lipoprotein (a) in postmenopausal women // *Acta Endocrinol.* — 1993, 128. — P. 259–262.
38. Samsioe G. HRT and vaginal bleeds // *Zentralblatt Gynakol.* — 1996, 118. — P. 181–187.
39. Schaefer E., Foster D., Zech J. et al. The effects of estrogen administration on plasma lipoprotein metabolism in premenopausal females // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1983, 57. — P. 262–267.
40. Seed M. Postmenopausal HRT, coronary hearts disease and plasma lipoproteins // *Drugs.* — 1994, 47, 2. — P. 25–34.
41. Stevenson J., Crook D., Godsland I. et al. Oral versus transdermal hormone replacement therapy // *Intern. J. Fertil. Menop. Studies.* — 1993, 38. — P. 30–35.
42. Taaffe D.R., Villa M.L., Delay R. et al. Maximal muscle strength of elderly women is not influenced by estrogen status // *Age Ageing.* — 1995, 24. — P. 329–333.
43. Tikkanen M. The menopausal and hormone replacement therapy // *Maturitas.* — 1996, 22. — P. 209–216.
44. Toth M.J., Tchernof A., Sites C.K. et al. Menopausal-related changes in body fat distribution // *Ann. J. Acad. Sci.* — 2000, 904. — P. 502–506.
45. Walsh B., Schiff I., Rosner B. et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins // *New Engl. J. Med.* — 1991, 325. — P. 1196–1204.
46. Whitcroft S., Crook D., Marsh M. et al. Long-term effects of oral and transdermal HRT on serum lipid and lipoprotein concentrations // *Obstet. Gynecol.* — 1994, 84. — P. 222–226.
47. Wu S., Chou P., Tsai S. et al. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance // *J. Clin. Epidemiol.* — 2001, 54. — P. 117–120.
48. Zhang V., Proenca R., Maffei M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature.* — 1994, 372. — P. 425–432.

MENOPAUSAL METABOLIC SYNDROME AND OBESITY

Repina M.A.

■ **The summary:** In this review, it is presented the importance for metabolic processes of decreasing estradiol concentration in connection with prolapsus of ovary function in women. Here, influence of different modes of substitute hormonal therapy, of different progestagenic components included in preparations is discussed.

■ **Key words:** obesity, menopausal metabolic syndrome, estradiol, substitute hormonal therapy.