

## **АТЕРОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В РАННИЙ ПЕРИОД ПОСТМЕНОПАУЗЫ И ИХ ДИНАМИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ФИТОГОРМОНАМИ**

**Ельчанинов Д.В., Аккер Л.В.**

*ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, кафедра акушерства и гинекологии № 2, Барнаул, Россия (656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40), [saelch@mail.ru](mailto:saelch@mail.ru)*

---

Цель исследования – у женщин с климактерическим синдромом в раннем периоде постменопаузы исследовать атерогенные метаболические нарушения и оценить их динамику при лечении экстрактом тритерпеновых гликозидов *Cimicifuga racemosa*. В проспективное плацебо-контролируемое исследование было включено 84 женщины с климактерическим синдромом в постменопаузе длительностью 1–5 лет. Пациентки были рандомизированы на группу «препарат», получавшую экстракт *Cimicifuga racemosa* (Климадинон, 40 мг ежедневно, n=56), и группу «плацебо» (n=28). Через 3 месяца частота приливов снизилась в группе «препарат» на 43% (p<0,001), в группе «плацебо» на 12% (p>0,05). Через 6 месяцев лечения в группе «препарат» снизилась частота приливов на 54% (p<0,001), а также уровень в крови общего холестерина (с 6,5±0,3 до 5,2±0,3 ммоль/л, p<0,05), холестерина липопротеинов низкой плотности (с 4,6±1,4 до 3,2±0,8 ммоль/л, p<0,05), растворимая тромбоцитарно-эндотелиальная молекула адгезии-I (p<0,05) и тиобарбитуратреактивных продуктов (p<0,05). Таким образом, экстракт *Cimicifuga racemosa* ослабляет вазомоторные климактерические симптомы и может оказывать благоприятное влияние на атерогенные метаболические нарушения у женщин в ранний период постменопаузы.

---

Ключевые слова: климактерический синдром, атеросклероз, цимицифуга.

## **ATHEROGENIC DISORDERS AMONG WOMEN WITH CLIMACTERIC SYNDROME DURING EARLIER POSTMENOPAUSE AND IT'S DYNAMICS DURING TREATMENT WITH PHYTOHORMONES**

**Elchaninov D.V., Akker L.V.**

*Altay state medical university, department of obstetrics and gynecology №2, Barnaul  
Barnaul, Russia (656038, Barnaul, Lenina pr., 40) [saelch@mail.ru](mailto:saelch@mail.ru)*

The aim of the study was to investigate atherogenic metabolic disorders among women with climacteric syndrome during earlier period of postmenopause and it's dynamics during treatment with triterpene glycosides extract of *Cimicifuga racemosa*. Eighty four women with climacteric syndrome on postmenopause 1-5 years duration were enrolled in a prospective, placebo-controlled trial. Patients were randomly allocated to «drug» group, that was treated with the extract of *Cimicifuga racemosa* (Klimadynon, 40 mg daily, n=56) and «placebo» group (n=28). Hot flushes frequency was decreased by 43% (p<0,001) in «drug» group and by 12% (p>0,05) in «placebo» group after 3 months. After 6 months treatment hot flushes were decreased by 54% (p<0,001), as well as blood level of total cholesterol (from 6,5±0,3 to 5,2±0,3 mmol/l, p<0,05), low density lipoprotein cholesterol (from 4,6±1,4 to 3,2±0,8 mmol/l, p<0,05), soluble platelet endothelium cell adhesion molecule-1 (p<0,05) and thiobarbituric acid reactive substances (p<0,05) in «drug» group. Thereby, the extract of *Cimicifuga racemosa* alleviates vasomotor climacteric symptoms and might provide beneficial effect to atherogenic metabolic disorders in women during earlier period of postmenopause.

Key words: climacteric syndrome, atherosclerosis, Cimicifuga.

По данным современных исследований, несовершенная адаптация организма к физиологическому выключению функции яичников в климактерический период приводит к развитию климактерического синдрома (КС) у 35–80% женщин [3]. Одной из

составляющих современной стратегии лечения КС является эффективная коррекция наиболее значимо влияющих на качество жизни нейро-вегетативных и психо-эмоциональных климактерических расстройств и одновременная, как можно более ранняя, коррекция метаболических нарушений, ведущих к такому позднему осложнению постменопаузального периода, как атеросклероз [2; 3]. Следует отметить, что к настоящему времени достигнуты значительные успехи в коррекции КС с помощью заместительной гормональной терапии. Однако вместе с фактами об эффективности заместительной гормональной терапии появились сведения о возможных рисках, связанных с ее использованием, включая развитие рака молочной железы, матки, при длительном применении – рака эндометрия и тромбозов [5]. В связи с этим для коррекции КС признано перспективным применение препаратов растительного происхождения, содержащих фитоэстрогены и фитогормоны [2; 3]. Эти препараты способны оказывать положительные терапевтические и профилактические эффекты без риска развития рака в репродуктивных органах и с минимальными побочными реакциями [2–4]. Несмотря на повышенное внимание специалистов в области климактерия к использованию фитоэстрогенов и фитогормонов, недостаточно исследованы их эффективность в купировании отдельных симптомов КС и механизмы влияния на атерогенные факторы у женщин с КС.

Цель исследования – у женщин с КС в раннем периоде постменопаузы исследовать метаболические нарушения, ассоциированные с развитием атеросклероза, и оценить их динамику при лечении КС фитогормонами (экстрактом тритерпеновых гликозидов цимицифуги).

### **Материалы и методы исследования**

В рандомизированное параллельное простое слепое плацебо-контролируемое исследование были включены 84 женщины с КС типичного течения, который развился на фоне естественной постменопаузы длительностью до 5 лет. Критериями исключения были: экстрагенитальная патология средней или тяжелой степени тяжести; онкологические заболевания любой локализации; кровотечения из половых путей неясной этиологии; патология эндометрия. Ни одна из женщин с КС до участия в исследовании не принимала гормональные или негормональные препараты для коррекции климактерических расстройств. Женщины с КС после клинического обследования были рандомизированы на группу «препарат» (56 женщин) и группу «плацебо» (28 женщин). Женщины группы «препарат» принимали сухой этаноловый экстракт корневища цимицифуги (*Cimicifuga racemosa* L.), стандартизированный по содержанию

тритерпеновых гликозидов (2,8 мг в 20 мг препарата Klimadynon, Бионорика, ФРГ) по 1 таблетке два раза в день. С целью выявления постменопаузальных метаболических изменений была сформирована группа из 28 женщин в пременопаузе, средний возраст которых был близким к возрасту женщин с КС. По этическим соображениям из-за отсутствия значимого клинического эффекта прием плацебо был прерван через 3 месяца. Женщины, составившие группу «плацебо», были исключены из исследования, в дальнейшем оставались под наблюдением и получали соответствующее лечение КС. Группы женщин, принявших участие в исследовании, были сопоставимы по репродуктивному анамнезу, наличию гинекологических и соматических заболеваний. Группа «препарат» и группа «плацебо» значимо не различались по возрасту наступления менопаузы, длительности постменопаузы, а также тяжести КС (табл. 1).

**Таблица 1 – Клиническая характеристика групп женщин, принявших участие в исследовании (M±SD)**

	<b>Группа «препарат» n=56</b>	<b>Группа «плацебо» n=28</b>	<b>Группа «пременопауза» n=28</b>
Возраст, годы	51,6 ± 2,3	52,0 ± 2,0	48,5 ± 1,6 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,05
Продолжительность постменопаузы, годы	2,8 ± 0,4	3,0 ± 0,5	
Возраст наступления менопаузы, годы	48,7 ± 0,2	49,1 ± 0,2	
Тяжесть КС (ММИ), баллы	34,3 ± 7,0	34,0 ± 6,6	
Распределение по степени тяжести КС, % легкая /средняя /тяжелая	33,9 /51,8 /14,3	32,1 /53,6 /14,3	

Значимость различий по сравнению с группой «препарат» – *p*, с группой «плацебо» – *p*<sub>1</sub>.

При включении в исследование, а затем через 3 и 6 месяцев лечения, через 3 месяца приема плацебо проводили динамический контроль клинических проявлений КС и гормонального статуса. У женщин группы «препарат» при включении в исследование и через 6 месяцев лечения оценивали показатели атерогенных нарушений липидного обмена, повреждения эндотелия, воспаления в сосудистой стенке и оксидативного стресса. Тяжесть КС оценивали по менопаузальному индексу Курретман в модификации Е.В. Уваровой (ММИ) [3]. Концентрацию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е<sub>2</sub>) в крови измеряли

иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Immulate 2000 (DPG, США); общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПВП), триглицериды – ферментативными методами с реагентами фирмы Human (ФРГ). Исследование уровня оксидативного стресса проводили измерением концентрации тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБРП) в плазме крови по методу Владимирова Ю.М., Арчакова А.И. [1]. Уровень «высокочувствительного» С-реактивного белка, тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы адгезии 1 типа (sPECAM-1) в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа с реагентами и по протоколам Bender Medsystems (США) и Axis Shield Diagnostics Limited (Великобритания) соответственно.

Проведение исследования разрешено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ. Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ выполнен в программе Statistica v. 6.0 (StartSoft Inc., США). Распределение всех анализируемых в работе переменных соответствовало нормальному по  $\lambda$ -критерию Колмогорова–Смирнова и хи-квадрат критерию. В связи с этим множественные парные сравнения выборочных средних проводили по критерию Ньюмена–Кейлса, сравнения средних значений независимых переменных – по критерию Стьюдента. Корреляции оценивали по критерию Спирмена ( $r_s$ ). Анализ таблиц сопряженности проводили с использованием точного критерия Фишера. Результаты представлены в виде выборочного среднего ( $M$ ) с указанием стандартного отклонения ( $\pm SD$ ). Для всех использованных статистических критериев принят критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Результаты исследования показали, что в первые пять лет естественной постменопаузы КС клинически проявляется главным образом нейро-вегетативными (у 100% женщин) и психо-эмоциональными расстройствами (у 62 женщин, 74,8%). Наиболее частыми были жалобы женщин на приливы жара, потливость, а также нарушение сна, раздражительность и подавленное настроение, повышенную утомляемость.

Через 3 месяца лечения выявлено снижение суммарного ММИ на 34% ( $p < 0,05$ ), через 6 месяцев на 48% ( $p < 0,01$ ) на фоне отсутствия значимого снижения при приеме плацебо (на 15%,  $p > 0,05$ ). Наиболее выраженной была динамика таких симптомов, как приливы (уменьшение на 43% через 3 и на 54% через 6 месяцев лечения,  $p < 0,001$  для каждого периода лечения; в группе «плацебо» уменьшение на 12%,  $p > 0,05$ ), потливость (с

2,5±0,4 до 1,2±0,3 баллов,  $p<0,001$ ), нарушения сна (с 2,2 ±0,5 до 1,0±0,4 баллов,  $p<0,001$ ) и утомляемость (с 1,5±0,5 до 0,6±0,2 баллов,  $p<0,001$ ). Не выявлено значимой динамики ММИ обменно-эндокринных расстройств (0,5±0,3 балла до лечения и 0,4±0,3 балла через 6 месяцев лечения), что может быть связано с относительно слабой выраженностью (менее 1 балла соответствует норме) и низкой распространенностью этих расстройств (у 12 (21,4%) женщин в группе «препарат», у 5 (17,9%) в группе «плацебо»).

Лечение приводило к уменьшению числа женщин с тяжелой и средней степенью тяжести КС с 66,1% (37 женщин) до 46,4% (26 женщин) через 3 месяца ( $p<0,05$ ) и до 26,8% (15 женщин) через 6 месяцев лечения ( $p<0,001$ ).

До лечения у женщин с КС как в группе «препарат», так и в группе «плацебо» выявлены характерные для постменопаузы повышенные уровни ФСГ (57,3±20,5 и 54,0±23,7 мМЕ/л соответственно) и ЛГ (20,1±4,6 и 19,4±5,1 мМЕ/л соответственно), и сниженные уровни эстрадиола (31,9±21,8 и 29,3±18,9 пг/мл соответственно) относительно диапазона нормы для периода пременопаузы. На протяжении исследования отмечалось широкое внутригрупповое варьирование уровней этих гормонов, возможно, в связи с этим не зарегистрировано их достоверных изменений.

У женщин с КС уровень общего холестерина до лечения (6,5±0,3 ммоль/л,  $p<0,05$ ) был выше оптимального (менее 5,0 ммоль/л, Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов, 2007), который, по данным многочисленных многоцентровых исследований, ассоциируется с низким риском развития неблагоприятных коронарных событий; уровень ХС ЛПНП (4,6±1,4 ммоль/л) также был выше оптимальных пределов (менее 3,0 ммоль/л) и выше, чем в контрольной группе (2,9±1,0 ммоль/л,  $p<0,01$ ). Через 6 месяцев лечения эти показатели атерогенных нарушений липидного обмена снижались (холестерин до 5,2±0,3 ммоль/л,  $p<0,05$ ; ХС ЛПНП до 3,2±0,8,  $p<0,05$ ). Концентрация триглицеридов и ХС ЛПВП, которые исходно находились в оптимальных пределах и не отличались от соответствующих значений у женщин в пременопаузе, не изменялись на фоне лечения.

Показатель активности атеросклеротического поражения артерий – концентрация в крови «высокочувствительного» С-реактивного белка, которая исходно в группе женщин с КС не отличалась от такового у женщин в пременопаузе (1,2±0,3 мг/л и 1,4±0,2 мг/л соответственно,  $p>0,05$ ), не изменялась на фоне лечения в группе в среднем. Эти значения не превышали верхнего предела (1,8 мг/л) низкого риска острого инфаркта миокарда или мозгового инсульта. Однако выявлено снижение исходно повышенного уровня С-реактивного белка (от 3,4±0,4 до 1,9±0,2 мг/л,  $p<0,05$ ) у 14 пациенток с КС, имеющих

хронические заболевания системы кровообращения – артериальную гипертензию и/или ишемическую болезнь сердца.

Известно, что в патогенез атеросклероза вовлечен оксидативный стресс – повышенное накопление в тканях и крови активных форм кислорода, которые вызывают перекисное окисление компонентов липопротеидов, что в свою очередь ведет к повреждению эндотелия кровеносных сосудов окисленными липопротеидами, в основном ЛПНП и ЛПОНП [7]. В связи с этим у женщин с КС была оценена динамика маркера оксидативного стресса – концентрация в плазме крови ТБРП, основную часть которых составляет конечный продукт перекисного окисления липидов малоновый диальдегид. Уровень ТБРП у женщин с КС был выше, чем у пациенток контрольной группы ( $6,8 \pm 0,8$  и  $3,2 \pm 0,6$  мкмоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ), и положительно коррелировал с тяжестью КС ( $r_s = 0,28$ ,  $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев лечения снижалась концентрация ТБРП (до  $4,4 \pm 0,7$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) с сохранением на более высоком уровне, чем у женщин в пременопаузе ( $p < 0,05$ ).

В группе женщин с КС по сравнению с группой «пременопауза» были повышены концентрации циркулирующих в плазме крови sPESAM-1 ( $8,1 \pm 0,2$  нг/мл против  $3,3 \pm 0,5$  нг/мл,  $p < 0,01$ ). Повышение в крови концентрации этих молекул, которые экспрессируются на мембране эндотелиоцитов и участвуют в атерогенезе, опосредуя адгезию к сосудистой стенке тромбоцитов и лейкоцитов, рассматривают как индикатор повреждения эндотелия [6]. Через 6 месяцев лечения в крови женщин с КС снижалась концентрация sPESAM-1 (до  $4,5 \pm 0,9$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), однако не до уровня значений в группе женщин в пременопаузе ( $p < 0,05$ ).

### **Заключение**

Таким образом, у женщин с КС уже в раннем периоде постменопаузы относительно пременопаузы имеется комплекс системных метаболических нарушений, ассоциированных с развитием атеросклероза: повышена концентрация общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне оксидативного стресса и увеличения концентрации в крови маркера повреждения эндотелия – тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы адгезии I типа, повышения уровня показателя сосудистого воспаления – «высокочувствительного» С-реактивного белка. Коррекция клинических проявлений КС содержащим фитогормоны (тритерпеновые гликозиды) экстрактом цимицифуги сопровождается кардиопротективными метаболическими изменениями.

### **Список литературы**

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М. : Наука, 1972. – 252 с.
2. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 2-е изд. – 528 с.
3. Медицина климактерия / под ред. В.П. Сметник. – Ярославль : Литера, 2006. – 848 с.
4. Первые доказательства безопасности для эндометрия экстракта клопогона кистевидного (*Actaea или Cimicifuga racemosa*) CR BNO 1055 / К. Рауш, К. Брюкер, К. Горков, В. Вуттке // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 9. – С. 610–619.
5. Hinds L. Menopause, hormone replacement and gynaecological cancers / L. Hinds, J. Price // Menopause Int. – 2010. – Vol. 16. – N 2. – P. 89–93.5.
6. Hwang S.J. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study / S.J. Hwang, C.M. Ballantyne, A.R. Sharrett // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 4219–4225.
7. Steinberg D. Connor memorial lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis / D. Steinberg, A. Lewis // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 1062–1071.

### **Рецензенты:**

Фадеева Н.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Барнаул.

Гурьева В.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Барнаул.