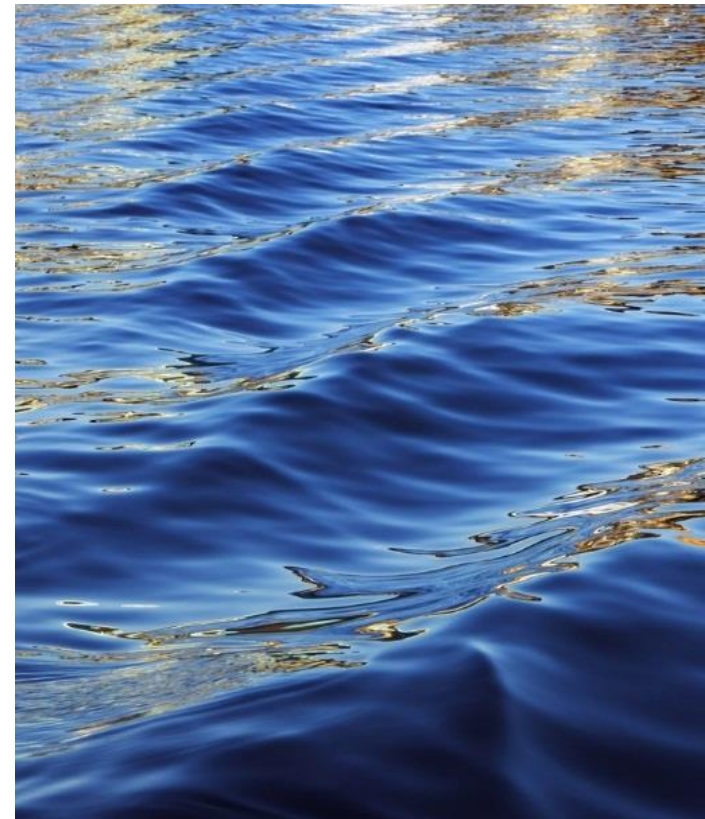
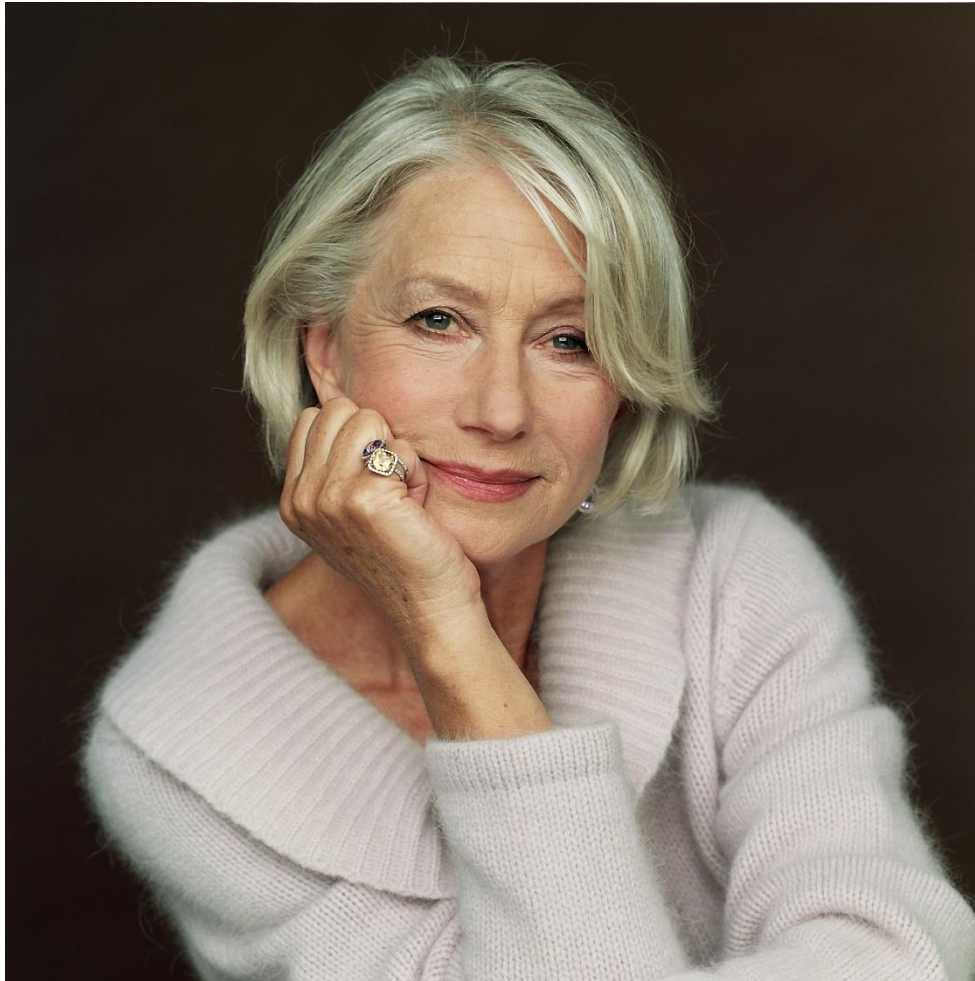


Подходы к терапии
пациенток с
климактерическими
расстройствами
осложненными
менопаузальным
метаболическим
синдромом с
холестазом



Татарова Н.А., профессор, д.м.н.

**ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. академика И.П. Павлова"**



В ближайшие десятилетия люди 50–75 лет станут самой многочисленной возрастной группой на земле.

КОНЦЕПЦИЯ 4П- ANTI-AGE МЕДИЦИНЫ

*...“medicine is going to become an
information science”...*



- **Predictive:**
 - Probabilistic health history--DNA sequence
 - Biannual multi-parameter blood protein mea

ПРЕДИКТИВНОСТЬ:

генетический скрининг, мультипараметрический
биохимический анализ

- **Personalized:**
 - Unique individual human genetic variation m
 - Patient is his or her own control
 - Perturb blood cells for dynamic measureme
 - Go directly to patient and skip doctor--patient will have all medical information

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ

Подбор терапии на основе индивидуальных, генетически
детерминированных данных пациента

- **Preventive:**
 - Strategies for re-engineering the behavior o
 - Vaccines
 - Focus on wellness

ПРОФИЛАКТИКА

- **Participatory:**
 - Patient understands and participates in med

УЧАСТИЕ И ПОНИМАНИЕ ПАЦИЕНТА
в принятии медицинских решений

МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ



- Дисфункция митохондрий.
- Хронический стресс.
- Инсулинорезистентность.
- Системное воспаление.
- Качественные и количественные изменения спектра симбиотических микроорганизмов.
- Гипоксия.
- **ИЗМЕНЕНИЕ СПЕКТРА ГОРМОНОВ, ФАКТОРОВ РОСТА И ЦИТОКИНОВ.**
- Истощение пула стволовых клеток.
- Нарушение регуляции определенных внутриклеточных сигнальных путей (прежде всего распознавания и ответа на присутствие нутриентов — кишечник «спит», поэтому нуждается в санации и приеме пробиотиков для восстановления восприятия микронутриентов из продуктов питания).
- Эпигенетические сдвиги (изменение паттерна метилирования ДНК, спектра микроРНК, модификации гистонов).
- Геномная нестабильность, укорочение теломер, репликативное старение.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ

- Оксидативный стресс
- Гипоксия
- Неспецифическое воспаление на фоне прогрессирующей гипоксии
- Нарастание митохондриальной дисфункции
- Дефицит половых гормонов



НЕОБХОДИМ СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД, ВКЛЮЧАЮЩИЙ КОМПЛЕКСЫ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, АНТИОКСИДАНТОВ И РЕПАРАНТОВ
(В Т.Ч., НУТРИЦЕВТИЧЕСКУЮ ПОДДЕРЖКУ) И
ГОРМОНАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ.

Важен SMART- подход

- **На этапе 35+,** возможно достаточно только нутрицевтическая поддержка (антиоксиданты, витамины, микроэлементы)
- **На этапе 40+,** необходима комбинация нутрицевтической и **гормональной поддержки**





BIOHACKING
FOR OPTIMAL HEALTH

БИОХАКИНГ – что это такое?

- Основная идея биохакинга – точечное управление своей биохимией, чтобы повышать те физические и ментальные состояния, которые вам полезны.
- Это система контроля за здоровьем, которая основывается на определении ваших жизненных показателей

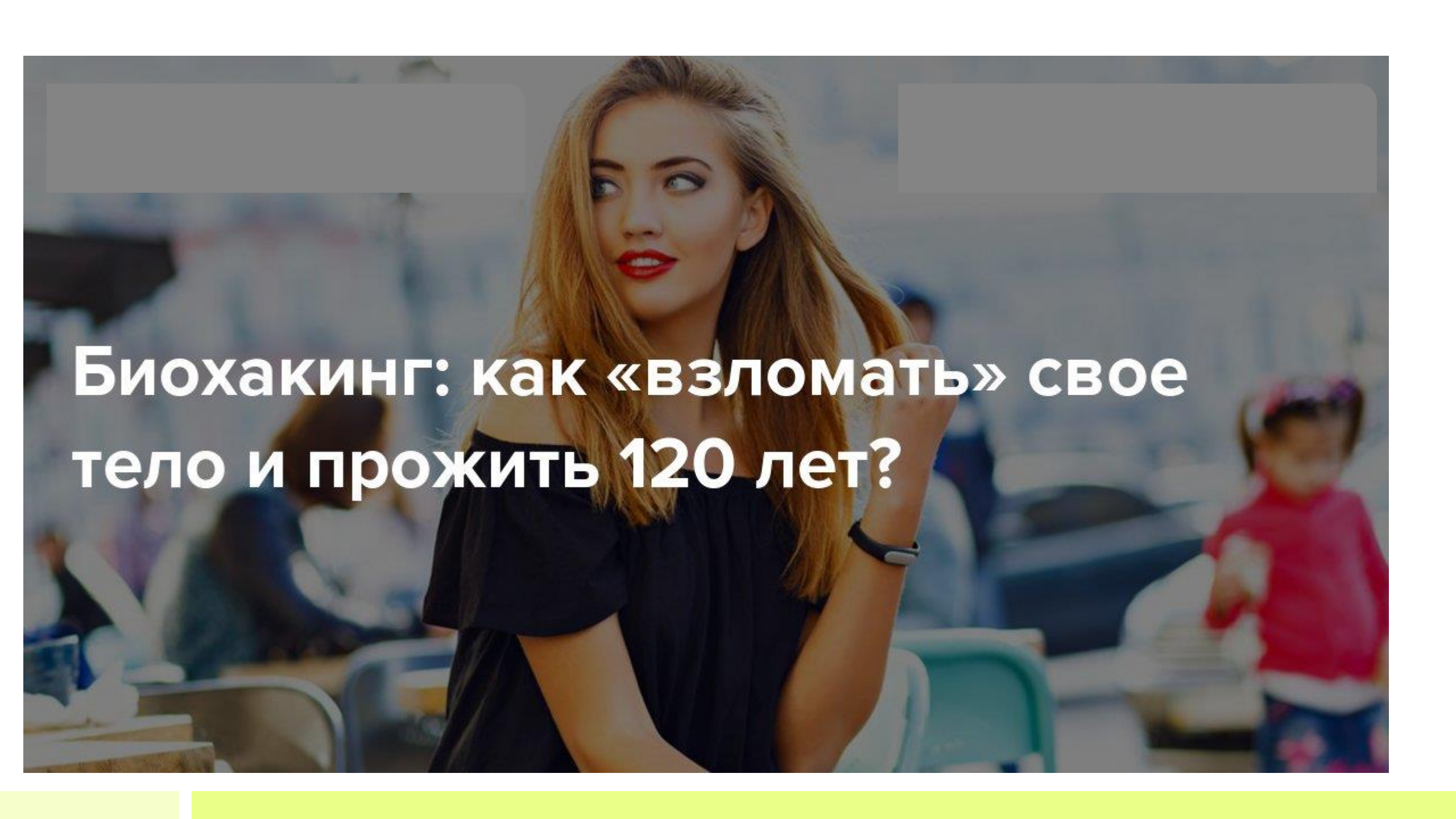
В 2017 году Серж Фаге опубликовал на портале [Medium](#) статью о том, как он изменил свою жизнь при помощи **биохакинга**. И начинается он с того, что потратил на это дело 200 тысяч долларов.

- Деньги ушли на многочисленные и многоэтапные консультации со специалистами, различные анализы, обследования и их расшифровку, а также медикаменты, которые Сергей принимает непрерывно на протяжении последних четырех-пяти лет.
- При этом подчеркивает, что он стал здоровее, стройнее, энергичнее, спокойнее и счастливее, а его биологический возраст соответствует двадцати пяти годам против фактических тридцати двух.

БИОХАКИНГ – что это такое?



- Медицинская и оздоровительная практика, направленная на продление жизни и улучшение ее качества, которая включает настройку всех жизненно важных функций и процессов организма — питания, сна, физических нагрузок.
- **Формально это — антивозрастная медицина (антиэйдж), но термин «биохакинг» пришелся по душе гениям из Силиконовой долины.**
- Как бы он ни назывался, биохакинг отталкивается от определенного запроса — например, человек хочет увеличить свою работоспособность, продолжительность жизни, выносливость, сексуальную привлекательность и пр.



**Биохакинг: как «взломать» свое
тело и прожить 120 лет?**

В биохакинге можно выделить 9 направлений:

1. Питание

Коррекция питания, подбор диеты, исключение из рациона вредных продуктов и продуктов, вызывающих аллергию и/или пищевую непереносимость.

2. Физическая активность

Подбор упражнений и составление расписания занятий, усиление эффекта от физической активности.

3. ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС

ПРОВЕРКА И КОРРЕКТИРОВКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА. (ГК, МГТ, ЗГТ)

4. Детоксикация

Очищение организма от токсинов и коррекция влияния окружающей среды.

5. Генетика

Выявление генетических рисков, наследственной склонности к заболеваниям.

6. СОН. НОРМАЛИЗАЦИЯ СНА.

7. Косметологический аспект

Сохранение здоровья и красоты кожи. Ее состояние оказывает огромное влияние на эмоциональное состояние человека.

8. Мозговая деятельность Регуляция и активизация мышления, внимания, творческих способностей.

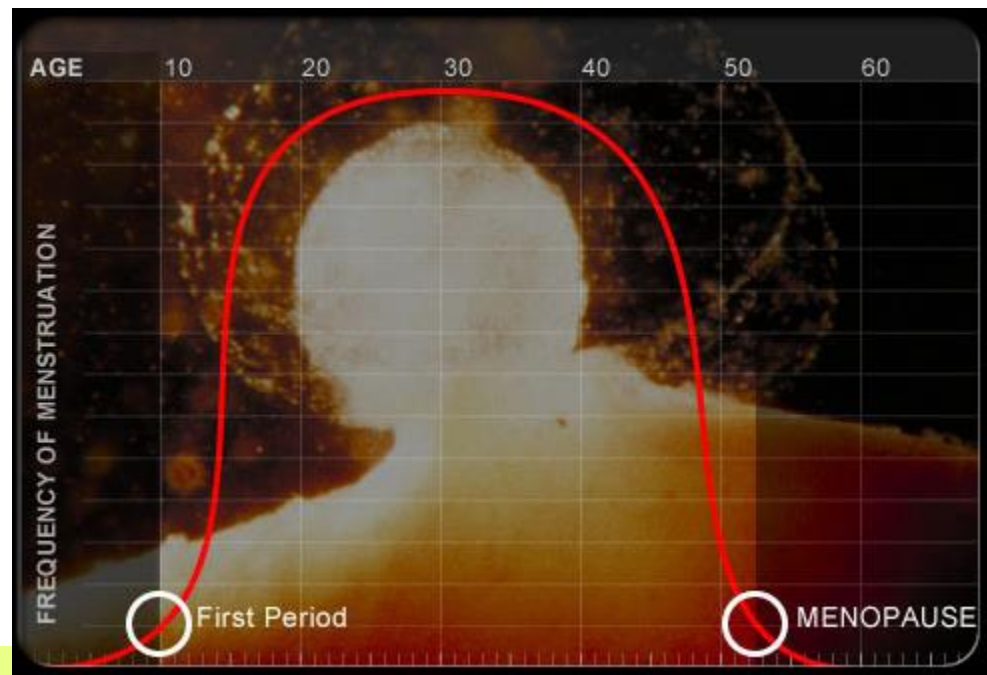
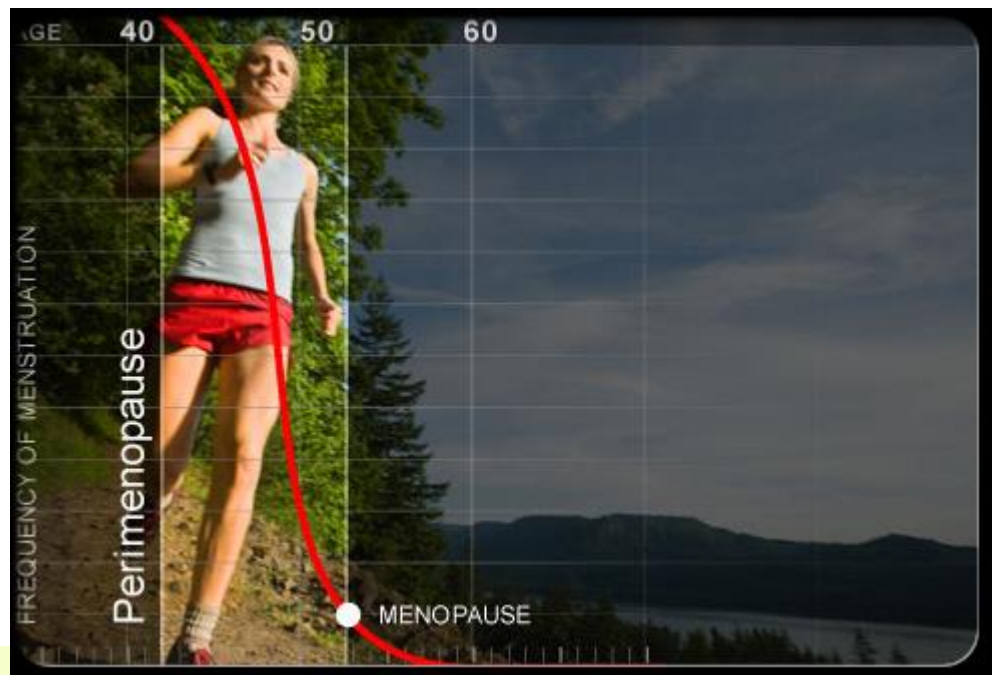
9. Стресс-менеджмент Коррекция эмоционального ответа на стрессовые состояния.



STRAW+10 – переход к менопаузе

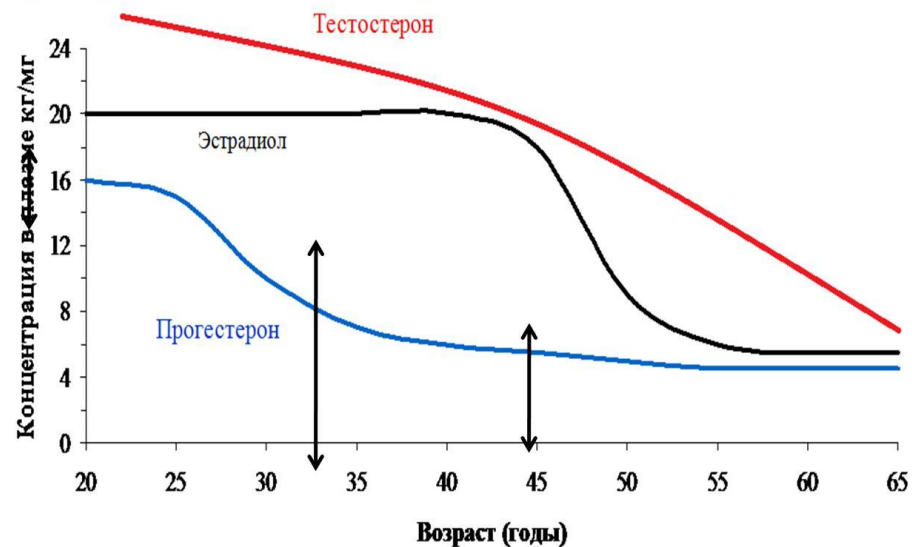
Менархе					Менопауза (0)						
Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				ПЕРЕХОД В МЕНОПАУЗУ		ПОСТМЕНОПАУЗА				
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний		Поздний		
					Перименопауза						
Продолжительность	различная				различная	1 – 3 года	2 года (1 + 1)		3 – 6 лет	Остальной период жизни	
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ											
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/ продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более					
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ											
Эндокринные ФСГ АМГ Ингибин В			Низкий Низкий	Различный* Низкий Низкий	↑Различный* Низкий Низкий	↑> 25 МЕ/л ** Низкий Низкий	↑Различный* Низкий Низкий	Стабильный* Очень низкий Очень низкий			
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое			
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ											
Симптомы						Вазомоторные симптомы Вероятно	Вазомоторные симптомы Очень вероятно		Усугубление симптомов атрофии мочеполового тракта		

- Иницилирующим климактерическую перестройку фактором является, по всей видимости, постепенное истощение фолликулярного аппарата яичников. В результате чего яичники перестают адекватно реагировать на все возрастающую стимуляцию со стороны гипофиза, и, в первую очередь, на увеличение им секреции ФСГ.
- В результате, по сути, **происходит переход работы эндокринной системы с циклического ритма на монофазный.**





Уровни половых гормонов в различные периоды жизни женщины



Эстрогены, прогестерон,
тестостерон

**Менопауза – плюригландулярная эндокринная недостаточность
и эндокринный дисбаланс**

- Дефицит половых гормонов
- Дефицит мелатонина
- Дефицит гормона D
- Дефицит АДГ (вазопрессина)
- Дефицит гормона роста
- Дефицит надпочечниковых андрогенов
- Дефицит тиреоидных гормонов
- Окислительный стресс
- Избыток инсулина
- Избыток кортизола
- Избыток лептина и цитокинов жировой ткани (жировая липотоксичность)



Роль биологических «часов» в организме играет супрахиазматическое ядро гипоталамуса, осуществляющее не только центральную, но и периферическую регуляцию биоритмов в различных органах и тканях (в сердце, жировой ткани, надпочечниках, легких, в гладкомышечной стенке сосудов и др.), с помощью циклически секретируемых гормонов, гуморальных факторов...

... и изменения активности периферических отделов

(симпатического и парасимпатического) вегетативной нервной системы.



- Циркадный ритм претерпевает существенные изменения в течение жизни человека на физиологическом и молекулярном уровнях.²
- **В основе развития сочетанных менопаузальных расстройств могут лежать нарушения центральной регуляции, которые вполне укладываются в концепцию десинхронизации биологических ритмов в момент адаптации к новым условиям эстрогенного дефицита.**³
- Женщины в постменопаузе демонстрируют потерю «надежности» циркадного ритма, особенно это касается цикла сон-бодрствование по сравнению с женщинами в пременопаузе.⁴

2. Chen CY, Logan RW, Ma T, et al. Effects of aging on circadian patterns of gene expression in the human prefrontal cortex. Proc Natl Acad Sci USA 2016;113:206–11

3. Pines A. Circadian rhythm and menopause. Climacteric 2016;19(6):551-552

4. Gomez-Santos C, Saura CB, Lucas JA, et al. Menopause status is associated with circadian- and sleep-related alterations. Menopause 2016;23:682–90



- Ночные приливы и гипергидроз являются значимыми факторами нарушения циркадного цикла сон-бодрствование.^{6,7}
- По мере угасания функции яичников наряду с выраженной флюктуацией уровня эстрогенов, происходит десинхронизация ритмов секреции важнейших нейроактивных субстанций, клиническими проявлениями которой являются не только **вазомоторные симптомы, но и нарушение сна само по себе, лабильность настроения, ожирение и гипертензия.**⁸⁻¹¹
- В ряде работ последних лет показано, что, даже короткие периоды депривации сна связаны с **повышением висцерального ожирения, вследствие снижения «пластичности» метаболических процессов и развития резистентности к инсулину.**^{12,13}

6. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. J Steroid Biochem Mol Biol 2014;142:115–20

7. Sievert LL, Reza A, Mills P, et al. Diurnal rhythm and concordance between objective and subjective hot flashes: the Hilo Women's Health Study. Menopause 2010;17:471–9

8. Blümel JE, Cano A, Mezones-Holguin E, et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. Maturitas 2012;72:359–66

9. Lampio L, Polo-Kantola P, Polo O, et al. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms. Menopause 2014;21:1217–1224

10. Shaver JL, Woods NF. Sleep and menopause: a narrative review. Menopause 2015;22(8):899–915

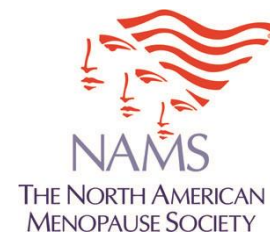
11. Gangwisch JE, Feskanich D, Malaspina D, Shen S, Forman JP. Sleep duration and risk for hypertension in women: results from the Nurses' Health Study. Am J Hypertens 2013;26:903–11

12. Knutson KL Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. et al. The metabolic consequences of sleep deprivation. Sleep Med Rev 2007;11(3):163–78

13. Van Cauter E, Holmback U, Knutson K, et al. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. Horm Res 2007;67(Suppl 1):2–9

Практически любой дестабилизирующий фактор, начиная от наследственной предрасположенности и конституциональных особенностей и заканчивая психоэмоциональным фоном или простудными заболеваниями, может послужить причиной отклонения от физиологического течения происходящей в этот период синхронизированной перестройки регуляторных систем организма.

МГТ: ПОЗИЦИИ ВЕДУЩИХ МИРОВЫХ ОБЩЕСТВ



INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY
THE SOCIETY FOR THE STUDY OF ALL ASPECTS OF THE CLIMACTERIC IN MEN AND WOMEN

МГТ является наиболее эффективным методом лечения менопаузальных симптомов, профилактики остеопороза и ИБС, сохранения качества жизни когнитивной функции.

! МГТ ДОЛЖНА БЫТЬ НАЧАТА ДО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ, ПЕРВОГО ПЕРЕЛОМА, ПОТЕРИ НЕРВНОЙ ТКАНИ.

Ключевые факторы:

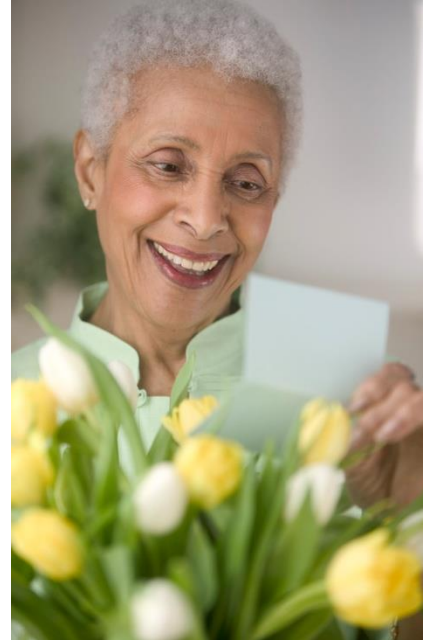
- Время начала терапии
- Отбор пациенток
- Индивидуализация терапии

Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Climacteric 2008;11:116-119

Консенсусное заявление IMS Climacteric 2009; 12:368-377
Position Statement of The NAMS. Menopause. 2010;17(1):25-54

ME NO PAUSE

на период синхронизированной перестройки регуляторных систем
организма



Рекомендации IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии

R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton и рабочая группа IMS

- МГТ остается наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии.
- Другие жалобы, связанные с менопаузой, например, боли в суставах и мышцах, перепады настроения, нарушения сна и сексуальная дисфункция (включая снижение либидо) могут уменьшиться на фоне МГТ.
- Качество жизни и сексуальная функция также могут улучшиться.
- Назначение индивидуально подобранной МГТ (в том числе, препаратов андрогенов если это необходимо) может улучшить как сексуальность, так и общее качество жизни.
- Рассмотрение МГТ должно быть частью общей стратегии, включающей рекомендации относительно образа жизни, касающиеся диеты, физических упражнений, отказа от курения и безопасных уровней потребления алкоголя для поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе.
- МГТ должна быть индивидуализирована и адаптирована в зависимости от симптомов и необходимости профилактики, а также персонального и семейного анамнеза, результатов соответствующих исследований, предпочтений и ожиданий женщины.
- Риски и преимущества МГТ для женщин в периоде менопаузального перехода отличаются от таковых для более пожилых женщин.

ВЛИЯНИЕ МГТ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

- МГТ может оказывать позитивное влияние на когнитивную функцию женщин с хирургической менопаузой, если она начата в период проведения овариэктомии;
- МГТ, начатая и применяемая позже 10 лет менопаузы, повышает риск деменции.

**МГТ, начатая в среднем возрасте, способствует снижению риска болезни Альцгеймера и деменции
МГТ может облегчать симптоматику или повышать вероятность ремиссии при депрессии в период менопаузального перехода.**

ВЛИЯНИЕ МГТ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ

- Генерализованные боли в мышцах и суставах являются одними из самых частых симптомов, испытываемых женщинами в менопаузальном периоде
- После менопаузы межпозвоночные диски истончаются, а распространенность и частота возникновения остеоартрита увеличивается

Показано, что деградация хряща меньше у женщин, принимающих СМЭР левормелоксифен или МГТ. Исследование WHI*** показало 45% снижение общего количества операций на суставах среди женщин, принимающих МГТ, в сравнении с плацебо**

МГТ*- менопаузальная гормональная терапия. СМЭР**-селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

WHI***- инициатива во имя здоровья женщин

Женщины все разные

- Важно качество жизни
- Есть опыт использования гормональных препаратов (ГК, ВМС «Мирена»)
- Заранее интересуются возможностью использования МГТ



- Хотят исчезновения климактерических симптомов
- Никогда не принимали гормональные препараты
- Боятся использования гормональных препаратов



Схема выбора препарата МГТ в переходном периоде

МАТКА ИНТАКТНАЯ?

НЕТ

Чистые эстрогены

ЭСТРОЖЕЛЬ
Дивигель
Прогинова

При сохранной матке
препарат можно
использовать в
сочетании с
метаболически
нейтральными
гестагенами

ДА

Астенодепрессивный синдром?
Преждевременная недостаточность
яичников?
Ранняя менопауза?

ДА

В анамнезе
гиперандрогения,
олигоменорея?

**Есть ли противопоказания
для МГТ???**

**Альтернативные
методы лечения КС:
КЛИМАКТОПЛАН Н**

«Стартовая терапия КС»*

* Татарова Н.А., Линде В.А., Айрапетян М.С., Жигалова Е.В. / Стартовая терапия климактерического синдрома: как не опоздать. // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2018. - №2.

«СТАРТОВАЯ» ТЕРАПИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА:

Климактоплан Н-

комплексный негормональный лекарственный препарат для лечения климактерического синдрома с доказанной эффективностью и метаболической нейтральностью.

	Cimicifuga D2 Клопогон кистевидный	Эффективно устраняет комплекс вегетативных расстройств. Устраняет приливы жара, оказывает гипотензивное действие, нормализует психоэмоциональный фон
	Seria D2 Каракатица	Лечение симптомов, являющихся проявлением дисбаланса между надпочечниковыми, половыми и гипофизарными гормонами. Устраняет потливость, приливы, головные боли
	Ignatia D3 Игнация	Устраняет состояние истерии, раздражительности, капризность, невралгии, судороги, головная боль, спазмы
	Sanguinaria D6 Кровавый корень	Нормализует вазомоторную функцию, избавляет от различных форм головных болей: ежемесячных мигреней, от болей, сопровождающихся внезапным приливом крови к голове

Татарова Н.А., Линде В.А., Айрапетян М.С., Жигалова Е.В. / Комплексная терапия климактерического синдрома. (Эффективные негормональные препараты в лечении климактерического синдрома) // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2019. - №3 (том 15)– С.14-19

Показания для назначения менопаузальной гормональной терапии

- Вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна;
- Симптомы генитоуренальной атрофии, сексуальная дисфункция;
- Профилактика и лечение остеопороза;
- Низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии, мышечные боли, снижение памяти;
- Преждевременная и ранняя менопауза;
- Овариозэктомия.

Противопоказания к МГТ

Абсолютные

- кровотечения из половых путей неясного генеза
- рак молочной железы и эндометрия, в т.ч. в анамнезе*
- острые заболевания печени*
- острый тромбоз глубоких вен
- острое тромбоэмболическое заболевание
- нелеченные опухоли половых органов и молочных желез
- повышенная чувствительность к компонентам МГТ
- кожная порфирия

Относительные

- миома матки, эндометриоз
- мигрень
- венозный тромбоз и эмболия
- (в т.ч. в анамнезе)
- семейная триглицеридемия
- жёлчно-каменная болезнь
- эпилепсия
- рак яичников (в анамнезе)
- некомпенсированная АГ

*Для эстрогенов

1.В.П. Сметник Медицина климактерия // Ярославль: ООО «Изд.литера», 2006.

2. Практические рекомендации. Ведение женщин в пери- и постменопаузе. Раб.гр.: Сухих Г.Т., Сметник В.П. и др, 2010.

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист Минздрава России
по акушерству и гинекологии
академик РАН

И.В. Аламян
24/10/2015 г.



УТВЕРЖДАЮ

Президент Российского
общества акушеров-
гинекологов
академик РАН



В.Н. Серов
2015 г.

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ И СОХРАНЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ

**Клинические рекомендации
(Протокол лечения)**

Обследование перед назначением МГТ

- Изучение анамнеза, в том числе семейного анамнеза по тромбозам и раку молочной железы;
- Гинекологический осмотр и осмотр молочных желез;
- Цитологическое исследование мазков (Pap-test = Pap smear = тест Papanicolaou);
- Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза;
- Маммография*;
- Глюкоза крови, липидограмма**.

*Все женщины с высоким семейным риском рака молочных желез должны подвергнуться генетическому обследованию для определения индивидуального риска

**Ранее рекомендовали исследование – липидограмму при высоком индексе массы тела (ИМТ) и других факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение), однако согласно современным взглядам и принципам профилактической медицины его необходимо проводить всем женщинам; уровень общего холестерина необходим для подсчета общего сердечно-сосудистого риска (система SCORE).

Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации: протоколы Москва, 2015, 49 с.

Условные обследования

- **Уровень ФСГ** целесообразно определять в неясных случаях, например, после гистерэктомии при появлении жалоб, связанных с дефицитом эстрогенов.
- **Определение ФСГ, Е2, АМГ** в перименопаузе проводится также при мотивации женщины определить уровень гормонов, в том числе при ее желании восстановить фертильность.
- **Определение наличия наследственных тромбофилических мутаций** (например, в случае неблагоприятного семейного и индивидуального анамнеза), показатели: фактор Лейдена, протромбин.
- **Тиреотропный гормон (ТТГ)** – клинические проявления гипо- или гиперфункции щитовидной железы, эндемичный регион.
- **Остеоденситометрия** (двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) при наличии факторов риска и подозрении на остеопороз

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, Е2 –эстрадиол, АМГ – антимюллеровский гормон

Практические рекомендации РАО по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе, 2010

Bushnell C, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014

Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации: протоколы Москва, 2015, 49 с.

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ИНДЕКС

Симптомы, баллы	1	2	3
Нейровегетативные			
Повышенное АД, мм Hg	150/90	160/100	> 160/100
Пониженное АД, мм Hg	100/70	100/70	90/60
Головные боли	редко	часто	постоянно
Вестибулопатии	+	++	+++
Сердцебиения в покое	1-2	1-2	1-2
Непереносимость высокой Т	+	++	+++
Судороги/онемение	+	++	+++
Гусиная кожа	изредка	ночью	всегда
Дермографизм	белый	красный	красный
Сухость кожи	умеренная	кератоз	короста
Потливость	+	++	+++
Отечность	лица, слабая	век	постоянно
Аллергические реакции	ринит	крапивница	о. Квинке
Экзофтальм, блеск глаз	+	++	+++
Повышенная возбудимость	+	++	+++
Сонливость	утром	вечером	постоянно
Нарушения сна	при засыпании	прерывисто	бессонница
Приливы жара/день	< 10	10-20	> 20
Приступы удушья/нед	1-2	1-2	1-2
Симптоадреналовые кризы	1-2	1-2	1-2

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ИНДЕКС

Метаболические/эндокринные			
Ожирение, степень	1	2	3
Тиреоидная дисфункция	+	++	+++
Сахарный диабет	+	++	+++
Гиперплазия мол.желез	диффузная	узловатая	ф/аденом
Мышечно-суставные боли	редко	периодически	постоянно
Жажда	+	++	+++
Атрофия гениталий	+	++	+++
Психоэмоциональные			
Утомляемость	+	++	+++
Снижение памяти	+	++	+++
Слезливость, возбудимость	+	++	+++
Изменение аппетита	повышение	снижение	потеря
Навязчивые идеи	подозрительность	страхи	суицид
Настроение	лабильное	депрессии	меланхолия
Либи́до	угнетение	отсутствие	повышение

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Менопаузальный индекс Kupperman (1959)
в модификации, предложенной Уваровой Е.В. (1983)

до 12 баллов – отсутствие нарушений

12-34 баллов – легкая степень

35-58 баллов – средняя степень

> 58 баллов – тяжелая степень

Как правильно выбрать лекарственную терапию?



Режимы и характеристики МГТ

Рекомендовано отдавать предпочтение **трансдермальному** пути введения эстрогенов при:

- **болезнях печени**, поджелудочной железы, нарушенной всасываемости в желудочно-кишечном тракте;
- расстройствах коагуляции, высоком риске развития венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемии до и на фоне пероральных препаратов;
- артериальной гипертензии ($> 170/100$ мм рт. ст.), гиперинсулинемии;
- **повышенном риске образования камней в желчных путях**;
- мигренозной головной боли;
- курении;
- **ожирении**

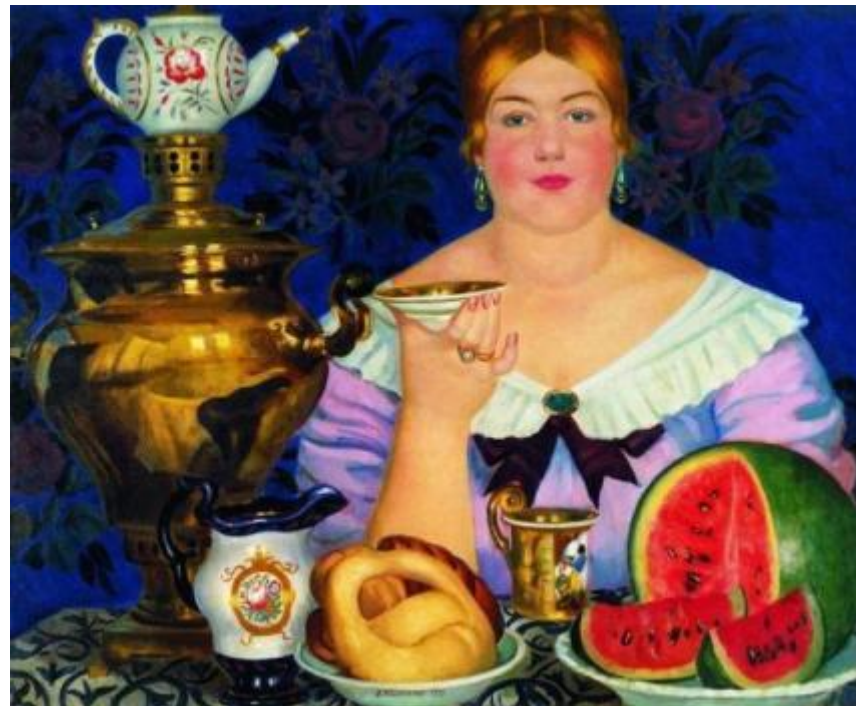
Менопаузальная гормональная терапия является фактором риска жёлчно-каменной болезни

Эстрогены увеличивают концентрацию холестерина в желчи, нарушая тем самым его растворимость и выведение, что увеличивает риск образования камней



Риск развития ЖКБ правило 5 «F»

- Female (женщина)
- Fertile (рожавшая)
- Fair (светловолосая)
- Fat (полная)
- Forty (сорокалетняя)



**'Fat, fair, fertile, females in
their forties'**

Менопаузальная гормональная терапия увеличивает риск холецистэктомии*

- В большом проспективном когортном исследовании оценивался риск холецистэктомии, связанный с различными режимами менопаузальной гормональной терапии
 - В период с 1992 по 2008 у 70 928 женщин в менопаузе с помощью опросника оценивалась используемая менопаузальная гормональная терапия, медицинская история и качество жизни
 - Изучаемым клиническим исходом была холецистэктомия
 - 45 984 (64.8%) пациенток применяли менопаузальную гормональную терапию, было зарегистрировано 2 819 холецистэктомий
-
- **Применение менопаузальной гормональной терапии приводило к достоверному увеличению риску холецистэктомий**

*Racine A, Bijon A, Fournier A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC. Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort. CMAJ.2013 Apr 16;185(7): 555-61

ВХБ в анамнезе увеличивает риск ЖКБ у женщин в менопаузе в 3 раза*

TABLE 2. Symptoms, complaints, and diseases of postmenopausal respondents in the ICP (n = 189) and control (n = 416) groups

	ICP group (%)	Control group (%)	Difference	
			% Units	P
Symptoms and complaints in the past 12 mo				
Vaginal and vulvar dryness	40.2	33.2	7.0	0.093
Chest pain	13.2	9.1	4.1	0.127
Blushing	21.2	19.7	1.5	0.680
Headache	33.9	32.7	1.2	0.777
Insomnia	38.6	37.5	1.1	0.792
Heart palpitations	27.5	27.9	-0.4	0.925
Nervousness	18.5	19.7	-1.2	0.731
Sweating	45.0	46.2	-1.2	0.787
Urinary problems	14.3	16.3	-2.0	0.519
Depression	13.2	16.1	-2.9	0.361
Current or past diseases of respondents (according to the doctor)				
Gallstones	39.2	12.0	27.2	<0.001
Rise in liver function test (except during pregnancy)	14.8	7.9	6.9	0.009
Hypothyroidism	15.9	9.9	6.0	0.033
Goiter	9.5	3.8	5.7	0.005
Breast cancer	7.4	1.9	5.5	0.001
Chronic cholelithiasis	6.3	1.2	5.1	<0.001
Bone fractures	11.1	9.1	2.0	0.448
Angina pectoris	4.2	3.4	0.8	0.597
Osteoporosis	4.8	6.5	-1.7	0.405
Myocardial infarction	0.0	1.9	-1.9	0.055
Cardiac arrhythmia	14.3	21.2	-6.9	0.046

ICP, intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Клинические рекомендации диагностике и лечению по ЖКБ*

- женский пол. Риск развития ЖКБ у женщин выше примерно в 2–3 раза, что связывают с влиянием эстрогенов на литогенный потенциал. Однако с возрастом различия в заболеваемости мужчин и женщин сглаживаются: в возрастной группе 30–39 лет соотношение риска развития ЖКБ у женщин и мужчин составляет 2,9:1, в возрасте 40–49 лет — 1,6:1, в возрасте 50–59 лет — 1,2:1;

- беременность. Риск развития ЖКБ повышается на фоне беременности, особенно при повторных беременностях (вероятность камнеобразования увеличивается в 10–11 раз). Билиарный сладж образуется у 20–30% беременных, камни — у 5–12%, однако зарегистрированы случаи спонтанного растворения камней после родов;

- заместительная гормональная терапия в период постменопаузы (риск развития ЖКБ возрастает в 3,7 раза);

- прием эстрогенов — у лиц обоих полов;
- отягощенная наследственность по ЖКБ (риск повышен в 4–5 раз);

- ожирение, гипертриглицеридемия. ЖКБ выявляют примерно у 20% больных с метаболическим синдромом;

- сахарный диабет (риск повышен в 3 раза);

- цирроз печени (риск повышен в 10 раз);

- применение лекарственных средств, влияющих на концентрацию *холестерина* (ХС) в желчи, моторику желчных путей или способных к кристаллизации в желчи (соматостатин, фибраты, цефтриаксон);

- быстрое похудание, бариатрические вмешательства (вероятность развития ЖКБ более 30%);

- поражение терминальных отделов пищевари-

ния служит сгущение желчи. Химическое исследование желчных камней впервые предпринял Д. Галеати (D. Galeati) в середине XVIII века.

Сведения о ЖКБ, накопленные к тому времени, обобщил немецкий анатом и физиолог А. Галлер (A. Haller) в трудах «Opuscula pathologica» и «Elementa physiologiae corporis humani», написанных в середине XVIII века. А. Галлер разделил все желчные камни на два класса: большие яйцеобразные, как правило, одиночные, состоящие из «безвкусного желтого вещества, которое при подогревании плавится и способно гореть», и более мелкие, темноокрашенные, многогранные, которые обнаруживают не только в ЖП, но и в желчных ходах. Таким образом, современная классификация желчных камней с разделением их на холестериновые и пигментные фактически была обоснована уже давно.

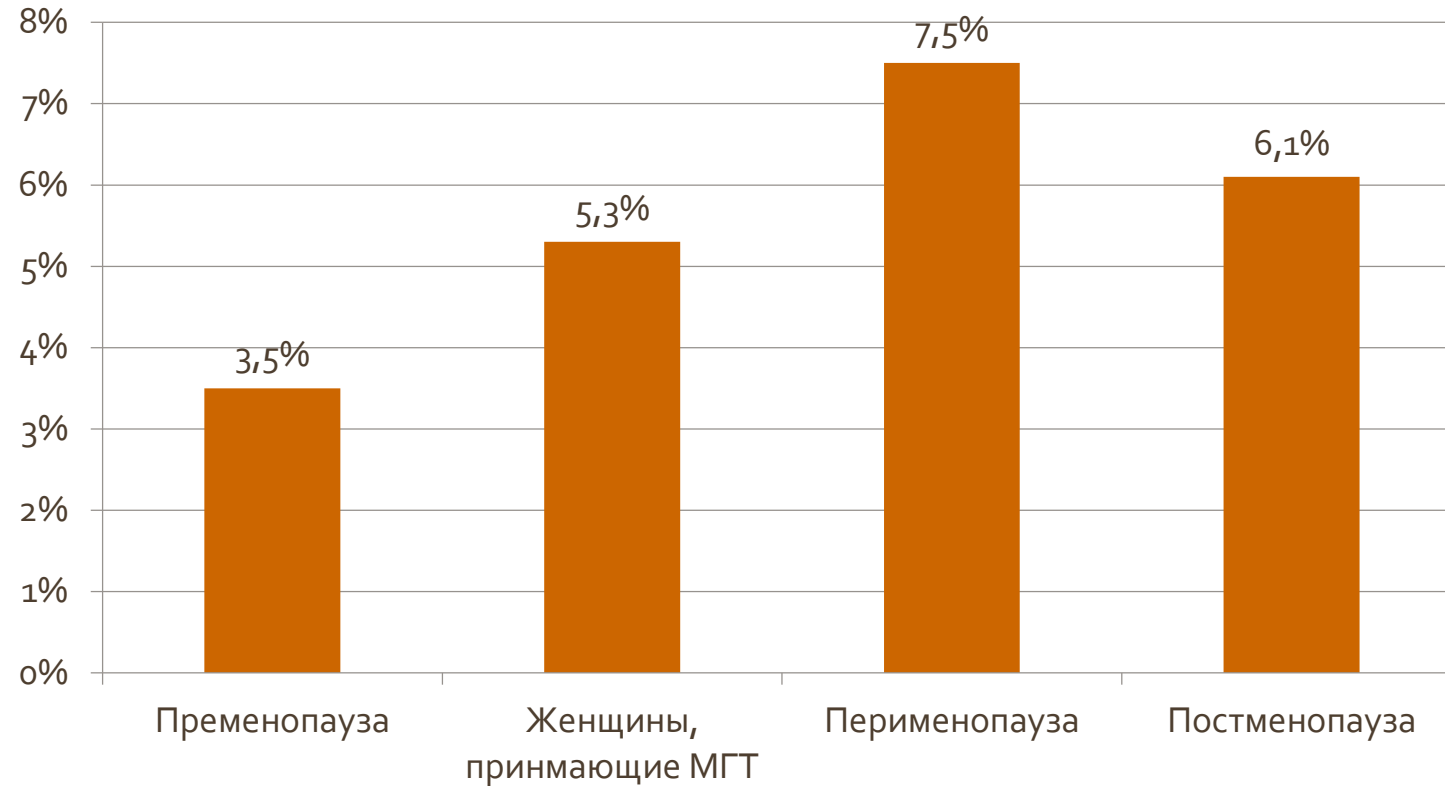
Современник А. Галлера Ф. П. де ла Саль (F.P. de la Salle) выделил из желчных камней субстанцию, «похожую на жировоск», представленную тонкими серебристыми пластинками. В конце XVIII — начале XIX века холестерин был выделен в чистом виде А. де Фуркруа (A. de Fourcroy), а из желчи немецким химиком Л. Гмелиным (L. Gmelin) и французским химиком М. Шеврёлем (M. Chevreul), который назвал его холестерином (от греч. chole — желчь, stereos — объемный). В середине XIX века появились первые теории происхождения желчных камней, среди которых выделились два основных направления: сторонники первого считали первопричиной образования камней нарушение состояния печени, которая продуцирует патологически измененную желчь, а приверженцы

Гипоэстрогения как независимый фактор прогрессирования НАЖБП*

- У женщин детородного возраста распространённость НАЖБП ниже, чем у мужчин, вследствие предполагаемого протективного действия эстрогенов, однако резко увеличивается после менопаузы. Согласно имеющимся данным распространённость НАЖБП растет после 50, достигая пика в 60-69 лет, и снижается после 70 лет
- В итальянском мультицентровом исследовании 5 408 женщин, подвергшихся гистерэктомии, рандомизировали в две группы: одна группа получала тамоксифен (ингибитор эстрогенов), вторая – плацебо в течении 5 лет. Продемонстрировано, что тамоксифен значимо увеличивал риск развития НАЖБП/НАСГ по сравнению с плацебо, особенно в группе женщин с избыточным весом и ожирением
- В большом популяционном исследовании 808 женщин 40-59 лет, проведённом в Германии, было показано, что менопаузальный статус является независимым фактором жирового стеатоза после поправки на другие факторы, связанные с метаболическим синдромом. Было отмечено, что женщины с НАЖБП имели значимо более низкую концентрацию эстрадиола
- Исследование 488 женщин в постменопаузе с гистологически установленной НАЖБП продемонстрировало, что независимо от возраста и метаболических факторов, чем дольше наблюдается дефицит эстрогенов в постменопаузе, тем выше риск фиброза

*Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Lonardo A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. Adv Ther. 2017 Jun; 34(6):1291-1326

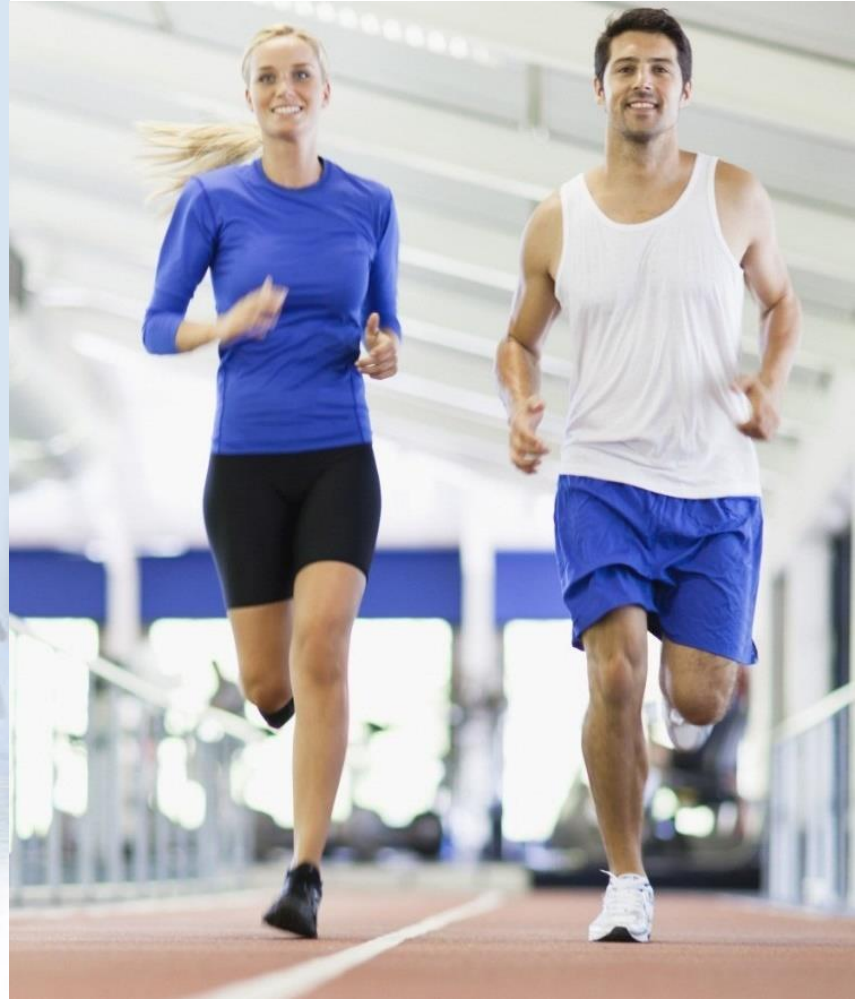
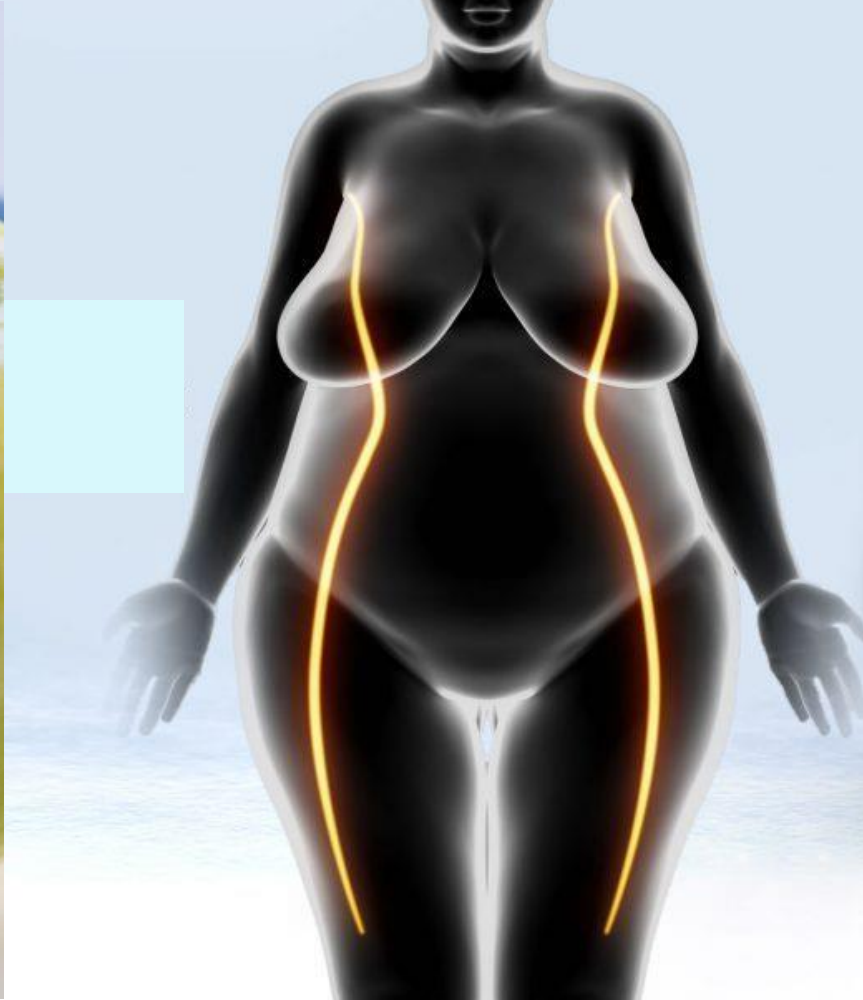
Частота НАЖБП у разных групп у женщин в зависимости от возраста и терапии*



Менопаузальная гормональная терапия не предотвращает полностью риск развития НАЖБП и фиброза - необходимость комбинированной терапии с другими группами препаратов**

*Hamaguchi M, Kojima T, Ohbora A, et al. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. World J Gastroenterol. 2012;18:237–43.

**Yang JD, Abdelmalek MF, Guy CD, et al. Patient sex, reproductive status, and synthetic hormone use associate with histologic severity of nonalcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:127–



Метаболический синдром и переходный МП

Метаболический синдром (МС). Ожирение. Инсулинорезистентность (ИР) и Гиперинсулинемия (ГИ).

Разделяем понятия!!!

1. ОЖИРЕНИЕ: ИМТ > 24,9 кг/м²

2. МС:

- Критерии ААСЕ (американская деабетологическая ассоциация): 1 фактор риска + 1 признак;
- Центральное ожирение + 2 дополнительных симптома
- + 2 дополнительных критерия (Российские эксперты)

3. ИР и ГИ: Хроническое повышение инсулина и С-пептида.

И сопутствующие состояния: * папилломы, ксантомы и ряд симптомокомплексов; * индексы: Саго. НОМА; * черный акантоз, гиперпролиферативные состояния.

- N.B. Относительное снижение натошак С-пептида ниже референсных значений — группа риска по диабету и снижению потенциала/резерва поджелудочной железы (ПЖ) с перспективой к более быстрому истощению функцию ПЖ.

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ)



Типы массы тела	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5 – 24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0 – 29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0 – 34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0 – 39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	40	Чрезвычайно высокий

Критерии диагностики метаболического синдрома

IDF, 2005

Основной признак

**Центральный
(абдоминальный)
тип ожирения:**
объем талии
> 80 см у женщин
> 94 см у мужчин



центральное ожирение

**+ 2 дополнительных симптома = метаболический
синдром**

Дополнительные критерии

Артериальная гипертензия:

АД > 130/85 мм рт. ст.

(терапия по поводу артериальной гипертензии)

Повышение уровня глюкозы натощак:

глюкоза > 5,6 ммоль/л

(лекарственная терапия по поводу гипергликемии)

Повышение уровня триглицеридов:

триглицериды > 1,7 ммоль/л

(терапия по поводу триглицеридемии)

Снижение уровня холестерина ЛПВП:

ЛПВП < 1,03 / 1,29 ммоль/л для

мужчин/ женщин соответственно

(лекарственная терапия по поводу снижения
ЛПНП)

Российские критерии метаболического синдрома



Основной признак:

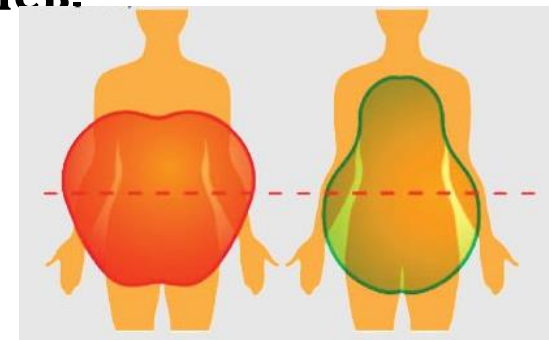
Центральное ожирение, при котором окружность талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

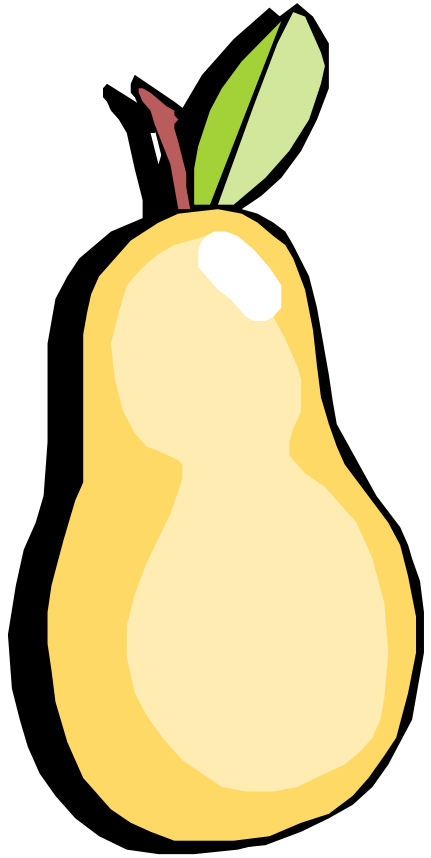
1. Артериальная гипертензия – АД $\geq 130/80$ мм рт.ст.;
2. Уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
3. **Повышение уровня концентрации ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л;**
4. Снижение концентрации ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин;
5. Гипергликемия натощак – глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
6. **НТГ – глюкоза в плазме крови через два часа после ТТГ в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л**

Основание для диагностики МС- наличие центрального ожирения и двух дополнительных критериев.

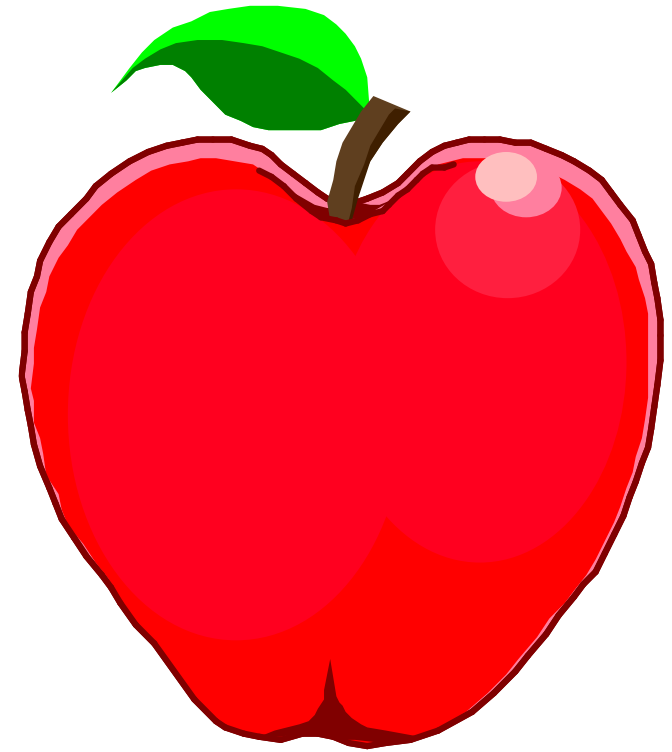
Консенсус российских экспертов по проблеме
метаболического синдрома в Российской Федерации (2010)



Метаболический синдром



- абдоминально-висцеральное ожирение;
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;
- дислипидемия;
- артериальная гипертония;
- нарушение толерантности к глюкозе/СД 2-го типа;
- ранний атеросклероз/ИБС;
- нарушения гемостаза;
- гиперурикемия и подагра;
- микроальбуминурия;
- гиперандрогения



Метаболический синдром в климактерическом периоде

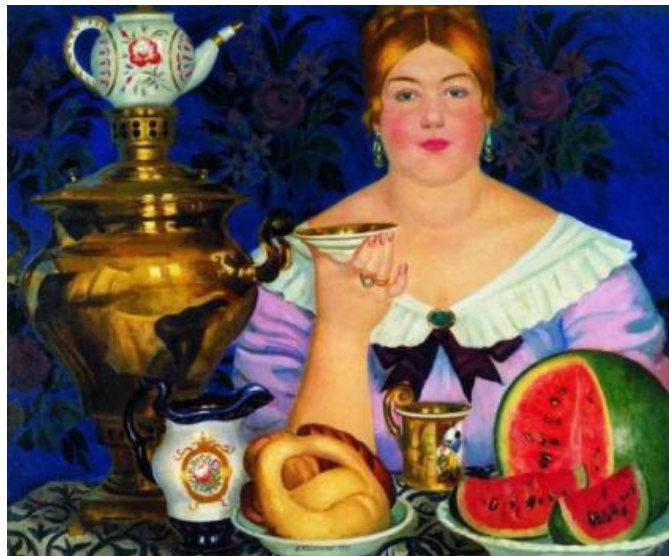
- В менопаузе возрастает риск развития метаболического синдрома или ухудшается течение и прогноз уже существующего
- Выделяют менопаузальный метаболический синдром: основным критерием диагноза менопаузального метаболического синдрома являются данные анамнеза: значительная прибавка массы тела (5–10 кг) за короткий период времени (6–12 месяцев) с наступлением менопаузы



При метаболическом синдроме существенно повышается риск поражения печени и желчевыводящих путей



- По данным мета-анализов риск развития **ЖКБ** повышается более чем в 2 раза¹
- Относительный риск заболеваний ЖП при увеличении ИМТ на 5 ед. был 1,63; при увеличении окружности талии на 10 см - был 1,46²
- Даже умеренное увеличение ИМТ может увеличить риск заболеваний желчного пузыря



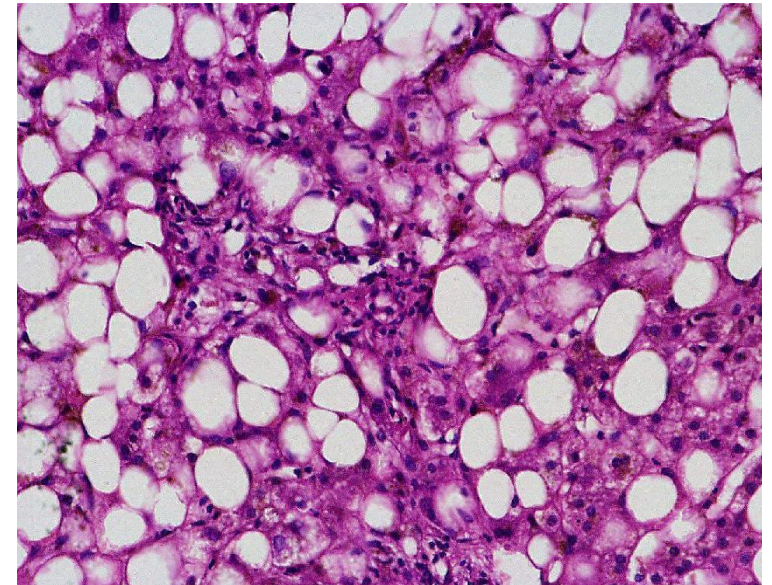
- Риск развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени возрастает более чем в 4 раза¹
- **НАСГ диагностируется у 90% пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и ожирения**

¹ Acosta A, Camilleri M. Gastrointestinal morbidity in obesity. Ann N Y Acad Sci. 2014;1311:42-56.

² Dagfinn Aune et al. Body mass index, abdominal fatness and the risk of gallbladder disease. **META-ANALYSIS**. European Journal of Epidemiology. September 2015, Volume 30, Issue 9, pp 1009-101

Неалкогольная жировая болезнь печени

- Распространенность НАЖБП составляет в среднем 20-23%
- НАЖБП является одним из компонентов метаболического синдрома
- Протекает в двух основных формах
 - Жировая дистрофия печени
 - Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)
- Под воздействием этиологического фактора происходит формирование жирового гепатоза, развитие повышенной чувствительности печени к различным повреждающим воздействиям



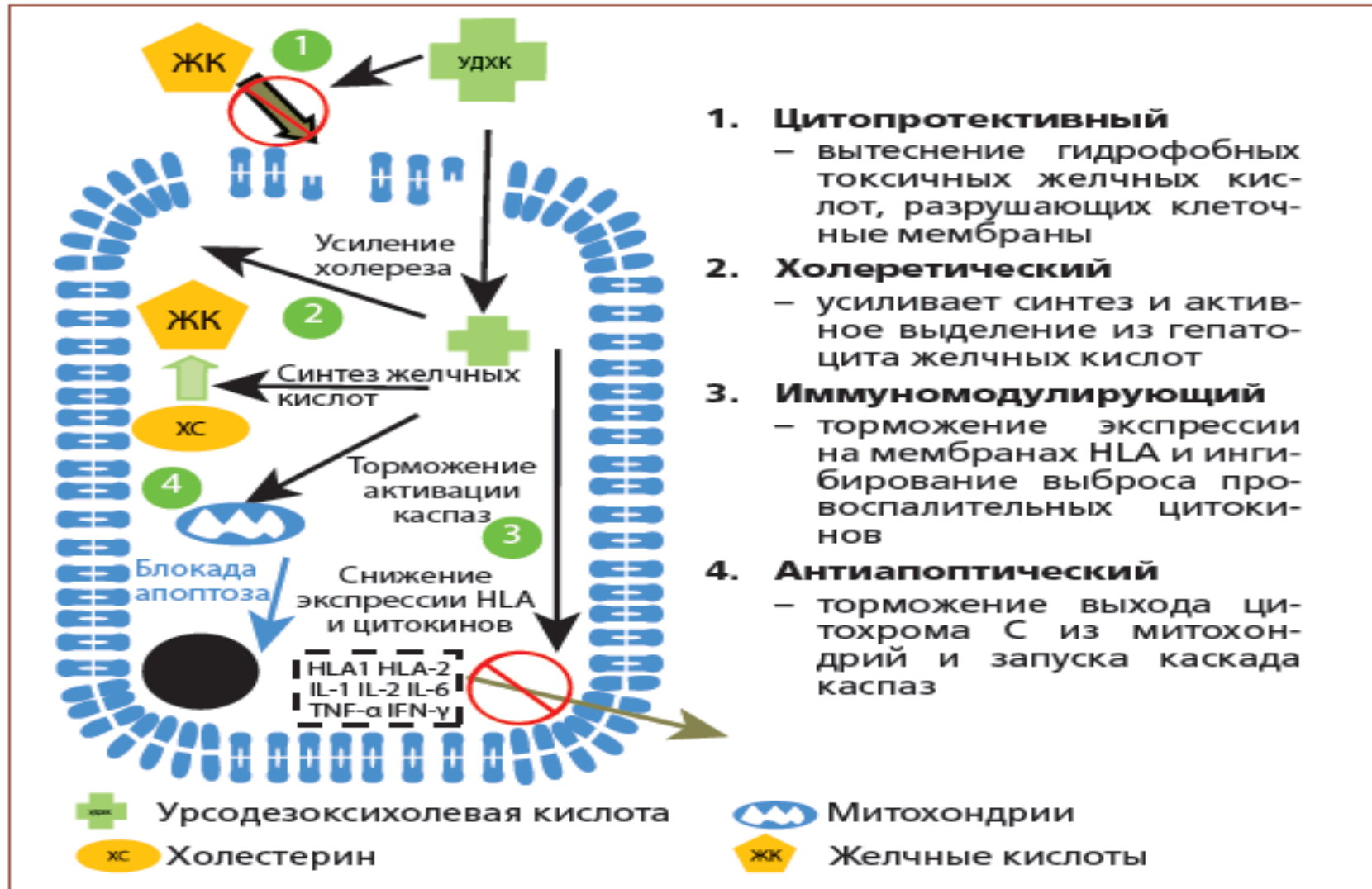
Лабораторные данные

- Повышение АСТ в 2-4 раза
- Повышение АЛТ в 2-3 раза
- АСТ/АЛТ более 3 наблюдается у 32%, более 1 – у 40% больных
- Гипербилирубинемия 25-35 ммоль/л – 15% больных
- Незначительное повышение ЩФ – 40-60% больных
- Гипергаммаглобулинемия -15-30% больных
- Гиперлипидемии - 50%больных

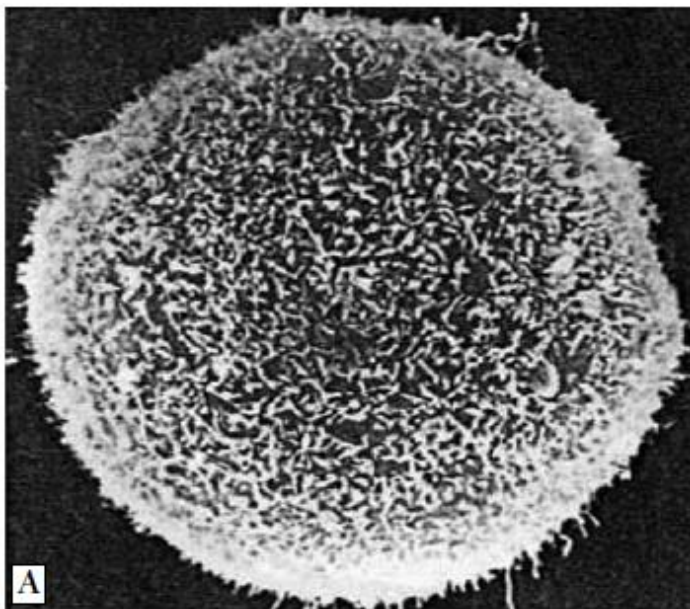
Клинические эффекты УДХК при болезнях печени



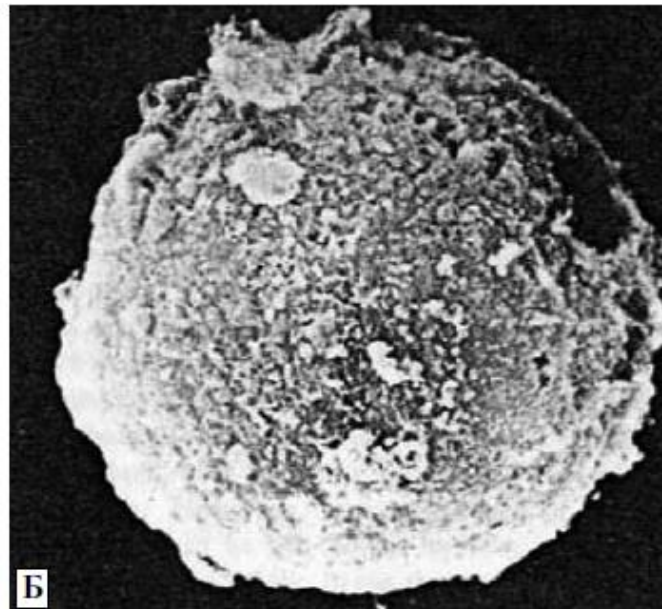
МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОПРОТЕКЦИИ УДХК



Влияние гидрофобных желчных кислот на гепатоциты



гепатоцит, инкубированный без
желчных кислот в течение 2 ч



гепатоцит, инкубированный
с хенодезоксихолевой кислотой
в концентрации 2 mM в течение 1 ч

Даже при очень высоких концентрациях УДХК практически не отмечается деструктивного влияния на мембраны гепатоцита в отличие от ХДХК

Гаврилова Н. П., Селиверстов П. В.,
Татарова Н. А., Радченко В. Г.

Подходы к терапии пациенток с климактерическими расстройствами осложненными менопаузальным метаболическим синдромом с холестазом.

Экспериментальная и клиническая
гастроэнтерология. № 8, 2014

* Иллюстрация к статье
на клеточной модели в журнале

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОК С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ОСЛОЖНЕННЫМИ МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С ХОЛЕСТАЗОМ*

Гаврилова Н.П., Селиверстов П.В., Татарова Н.А., Радченко В.Г.

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург»

POSSIBLE APPROACHES TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CLIMACTERIC DISORDERS COMPLICATED MENOPAUSAL METABOLIC SYNDROME WITH CHOLESTASIS

Gavrilova N.P., Seliverstov P.V., Tatarova N.A., Radchenko V.G.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Селиверстов
Павел Васильевич
Seliverstov Pavel V.
E-mail:
seliverstov-pv@yandex.ru

Гаврилова Надежда Петровна, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедра акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, аспирант кафедры.

Селиверстов Павел Васильевич, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедра внутренних болезней и нефрологии, канд. мед. наук, доцент кафедры.

Татарова Нина Александровна, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедра акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, докт. мед. наук, профессор.

Радченко Валерий Григорьевич, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедра внутренних болезней и нефрологии, зав. кафедрой, докт. мед. наук, профессор.

Gavrilova N. P. — North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Department of Obstetrics and Gynecology n. a. S.N. Davydov, graduate student.

Seliverstov P. V. — North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, MD, Department of internal diseases and nephrology, PhD, senior lecturer.

Tatarova N. A. — North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Department of Obstetrics and Gynecology n. a. S.N. Davydov, MD, PhD, professor.

Radchenko V. G. — North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Department of internal diseases and nephrology, MD, PhD, professor, head of the Department of internal diseases and nephrology.

Резюме

Цель исследования: разработка индивидуальной комплексной программы терапии пациенток с климактерическими расстройствами, осложненными ММС (менопаузальным метаболическим синдромом) с холестазом, на основе применения низкодозированной заместительной гормональной терапии в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой, для повышения качества жизни. Материалы и методы: под наблюдением находилась 101 женщина с климактерическим синдромом, ожирением и холестазом; проводилось комплексное клиническое и лабораторное обследование, УЗИ гепатобилиарной системы, измерение модифицированного менопаузального индекса (ММИ), измерение качества жизни по опроснику SF-36 до лечения и спустя 6 и 12 месяцев. Результаты: получены положительные и статистически значимые изменения липидного спектра, активности трансаминаз, билирубина и его фракций, улучшение показателей ММИ и качества жизни, показатели коагулограммы остались практически неизменными. Заключение: низкодозированная заместительная гормональная терапия в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой являются высокоэффективными препаратами для лечения климактерического синдрома, которые нормализуют липидный профиль пациентов и показатели функционирования гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: менопаузальный метаболический синдром, холестаз, низкодозированная заместительная гормональная терапия, кислота.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 108 (8):34–40

Дизайн исследования*

Критерии включения были следующими:

- перименопаузальный возраст (от 43 до 56 лет)
- менопауза не менее 1 года
- наличие абдоминального ожирения, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/кв.м, окружность талии (ОТ) ≥ 88 см, коэффициент ОТ/ОБ $\geq 0,85$
- наличие холестаза, гиперхолестеринемии
- отсутствие конкрементов в желчном пузыре
- отсутствие приема МГТ в течение трех предшествующих исследованию месяцев

Критерии исключения:

- сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации
- перенесенный инфаркт миокарда
- онкологические заболевания
- патология молочных желез
- калькулезный холецистит
- проведение МГТ в течение 12 месяцев до начала исследования
- прием каких-либо других гормональных препаратов

Терапия в основной и контрольной группах *

- Проспективное сравнительное клиническое исследование с участием 101 женщины
- **Основная группа:** комбинированный препарат, который содержал первые 14 таблеток с 2 мг 17β-эстрадиола, а последние 14 таблеток - с комбинацией 2 мг 17β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (**Фемостон 2/10**) в комбинации с препаратом **УДХК (Урсофальк)** в дозе 8 мг/кг массы тела в течение 12 месяцев
- **Контрольная группа:** только **Фемостон 2/10** в течение 12 месяцев

*Гаврилова Н. П., Селиверстов П. В., Татарова Н. А., Радченко В. Г. Подходы к терапии пациенток с климактерическими расстройствами осложненными менопаузальным метаболическим синдромом с холестазом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. № 8 2014

УРСОФАЛЬК в комбинации с МГТ

нормализует липидный и углеводный обмен, снижает уровень печеночных ферментов *

Таблица 1
Динамика биохимических показателей в основной и контрольной группах

Примечание:

* $p < 0,05$ (Доверительная вероятность)

** $p < 0,01$ (Доверительная вероятность)

№ п/п	Биохимические показатели	Ед. изм.	Основная группа, М±m		Контрольная группа, М±m	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Вес	кг	79,68±7,98	77,46±6,79	78,6±7,64	79,13±7,3
2	Общий ХС	ммоль/л	6,02±0,69	4,86±0,54**	6,03±0,64	6,24±0,56
3	ТГ	ммоль/л	1,96±0,98	1,01±0,56**	1,87±0,89	2,29±0,85
4	ЛПНП	ммоль/л	3,38±0,62	2,59±0,47**	3,46±0,52	3,13±0,57
5	ЛПОНП	ммоль/л	1,26±0,58	0,55±0,34**	1,51±0,77	1,84±0,73
6	ЛПВП	ммоль/л	1,37±0,37	1,72±0,22**	1,29±0,28	1,27±0,28
7	КА	-	3,74±1,54	1,86±0,47**	4,01±2,16	4,21±1,44
8	ЩФ	ед/л	150,32±51,82	86,47±30,3**	88,41±16,74	129,7±29,83
9	АЛТ	ед/л	26,82±8,7	16,31±5,7**	20,3±6,64	45,87±11
10	АСТ	ед/л	20,49±7,2	16,45±5,66**	17,3±5,19	40,1±6,75
11	Билирубин общий	мкмоль/л	9,37±4,38	6,08±3,1**	8,87±3,67	10,17±4,08
12	Билирубин прямой	мкмоль/л	1,76±1,05	1,16±0,8**	1,99±1,18	2,15±1,18
13	Билирубин непрямой	мкмоль/л	7,61±3,59	4,92±2,54	6,88±3,02	8,01±3,45
14	Глюкоза	ммоль/л	4,68±0,94	4,21±0,63**	4,96±0,63	5,03±0,6
15	ФСГ	мМЕ/мл	99,77±16,8	52,49±11,33	101,2±11,99	56,5±8,18
16	Эстрадиол	мМЕ/мл	23,85±7,87	82,97±10,56	25,67±11,84	83,27±12,37
17	ПТИ	%	96,43±9,3	94,56±8,46	94,44±7,33	94,49±6,84
19	Фибриноген	г/л	2,83±0,52	2,72±0,52	2,83±0,54	2,89±0,56
20	Тромбиновое время	с	16,58±1,49	16,27±1,18	15,83±1,42	15,89±1,24

- Только в группе УРСОФАЛЬКА наблюдалась нормализация ферментов печени и билирубина, в контрольной группе отмечалось повышение

УРСОФАЛЬК улучшает течение жирового гепатоза печени*

- Жировой гепатоз был диагностирован в 100% случаев у пациентов основной группы. Распределение жирового гепатоза (согласно методике Бацкого С. С. 1996) до лечения по степеням показало преобладание поражения II (33 %) и III (41 %) степени
- После окончания терапии по данным УЗИ преобладал жировой гепатоз I (38 %) и II степени (34 %)

*Гаврилова Н. П., Селиверстов П. В., Татарова Н. А., Радченко В. Г. Подходы к терапии пациенток с климактерическими расстройствами осложненными менопаузальным метаболическим синдромом с холестазом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. № 8 2014

Выводы*

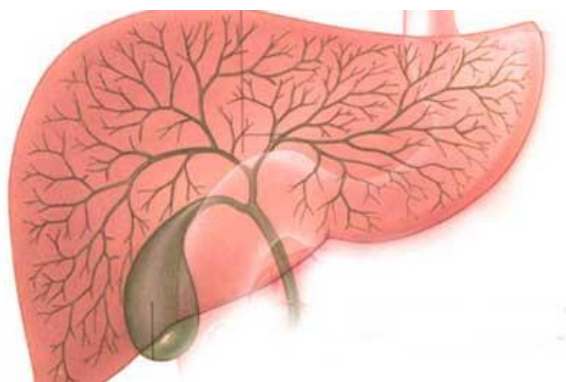
Применение препарата УРСОФАЛЬК в комбинации с МГТ:

- нормализует функцию гепатобилиарной системы при наличии НАЖБП как проявления метаболического синдрома и предотвращает развитие холестаза в результате применения МГТ
- приводит к выраженной положительной динамике в липидном спектре за счет снижения ОХС, повышения ЛПВП, снижения ЛПНП и ЛПОНП
- нормализует углеводный обмен

*Гаврилова Н. П., Селиверстов П. В., Татарова Н. А., Радченко В. Г. Подходы к терапии пациенток с климактерическими расстройствами осложненными менопаузальным метаболическим синдромом с холестазом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. № 8 2014

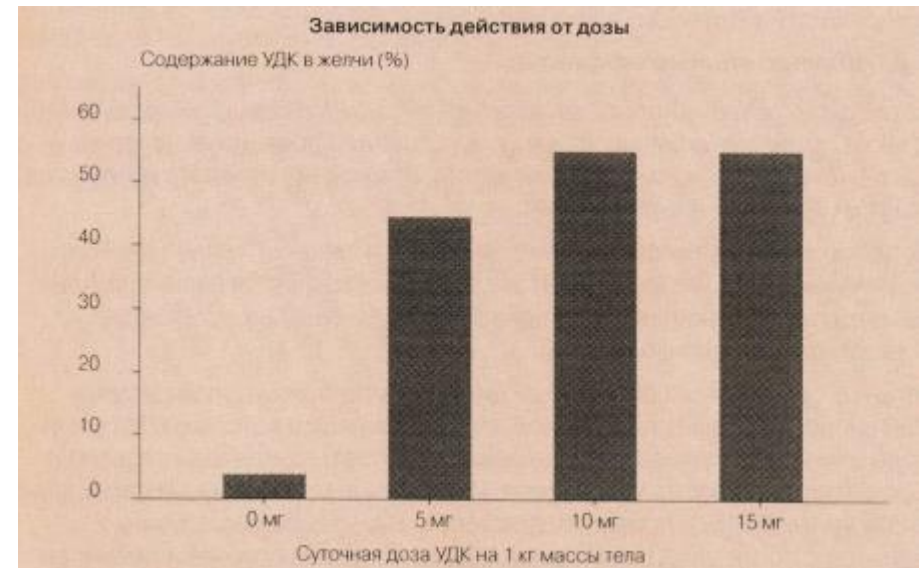
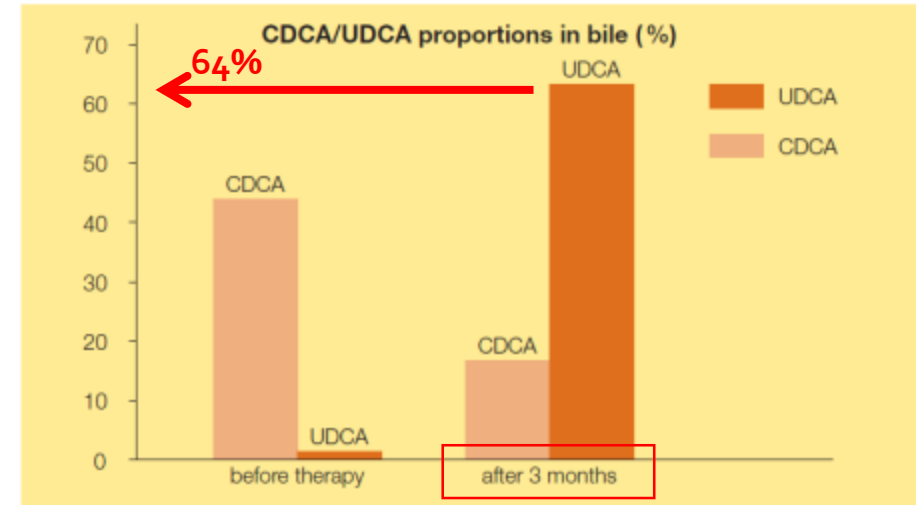
УРСОФАЛЬК – комплексное действие на печень и желчные пути при МС, НАЖБП и МГТ

- Предотвращает формирование конкрементов в желчном пузыре, в т. ч. при менопаузальной гормональной терапии (МГТ)
- Снижает уровень холестерина в желчи (уменьшается литогенность) и в крови
- Уменьшает повреждение печени при НАЖБП и стеатогепатите и лекарственном поражении (в т. ч. МГТ)
- В высоких дозах способствует снижению инсулинорезистентности



УДХК является физиологическим метаболитом и безопасна в широком диапазоне терапевтических доз

- УДХК – естественная гидрофильная нецитотоксичная желчная кислота, которая присутствует в норме в составе желчи и занимает **3-5%** пула желчных кислот
- Компонент медвежьей желчи, применялась еще в древнем Китае для лечения заболеваний желудка, кишечника и печени
- При приеме Урсофалька увеличивается содержание УДХК в пуле желчных кислот до максимально физиологически возможной – **65%**
- В зависимости от показания дозы – от **10** до **30** мг/кг в сутки
 - УДХК практически нельзя передозировать – большая терапевтическая широта!



УРСОФАЛЬК позволяет достичь самого высокого содержания УДХК в желчном пузыре, что обеспечивает более высокую клиническую эффективность



Таким образом, если принято решение назначении УДХК то важно:

1. выбрать препарат с лучшей фармакокинетикой (создание максимальной концентрации УДХК в желчи)
2. Назначить его в эффективной дозе
3. Правильной длительностью курса

***Доза Урсофалька 10 мг/кг уже обеспечивает максимальную концентрацию УДХК в пузырной желчи (64%)**

Режим приема препарата УРСОФАЛЬК при МГТ



- При наличии билиарного сладжа и повышения печеночных ферментов в лечебной дозе – 10 мг/кг в день - обычно **3-4 капсулы** или **2 таблетки** **в день** до нормализации, далее в профилактической дозе **500 мг в день (2 капсулы или 1 таблетка)**
- Для профилактики: **500 мг в день непрерывно** или **циклическими курсами 2 раза по 3 месяца в год** с контролем УЗИ желчного пузыря и печеночных ферментов

- Рекомендовано снижение массы тела при наличии избыточной массы тела или ожирения.

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2b)

Комментарий:

У женщин в пери- и постменопаузе вазомоторные симптомы увеличиваются по частоте и интенсивности параллельно повышению ИМТ.

Ожирение является одним из факторов риска вазомоторных симптомов. Главные особенности метаболического синдрома у многих женщин в постменопаузе - одновременное возникновение ИР и ожирения (особенно висцерального).

Снижение массы тела лишь на 5–10 % достаточно для коррекции многих нарушений, ассоциированных с синдромом инсулинорезистентности.

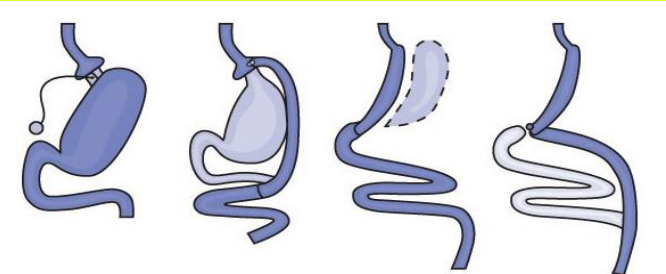
Метаболическая терапия



Базовая терапия по снижению и поддержанию массы тела



Общие принципы лечения ожирения

ИМТ	ИМТ(kg/m ²)				
	25.0-26.9	27.0-29.9	30.0-34.9	35.0-39.9	≥40
Диета Физическая активность Изменение образа жизни	√ Даже при наличии сопутствующих заболеваний	√ Даже при наличии сопутствующих заболеваний	√	√	√
ФАРМАКОТЕРАПИЯ		√ Даже при наличии сопутствующих заболеваний	√	√	√
Хирургическое лечение			√ Даже при наличии сопутствующих заболеваний		√
			 Adjustable Gastric Band (AGB) Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) Vertical Sleeve Gastrectomy (VSG) Biliopancreatic Diversion With a Duodenal Switch (BPD/DS)		

Изменение образа жизни – основа лечения метаболического синдрома

- систематическое соблюдение диеты и выполнение физической нагрузки с продолжительностью не менее 3–6 месяцев*:
 - ограничение жиров и насыщенных жирных кислот
 - **увеличение доли приема пищевых волокон**
 - физическая нагрузка не менее 30 мин в день...
- приводит к:
 - достоверному снижению массы тела на 11%
 - окружности талии — на 9%
 - уровня холестерина ЛПНП — на 13%
 - триглицеридов — на 24%
 - с улучшением инсулиночувствительности — на 15%

* Мамедов М. Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. М.: Мультипринт, 2005.

Как снизить энергетическую емкость пищи?

- 
- Увеличение количества пищи с высоким содержанием воды оказывает небольшое влияние
 - **ВАЖНО: прием воды отдельно от пищи не оказывает эффекта!**
 - Вторым по значимости является уменьшение количества потребляемого жира
 - Уменьшение количества простых сахаров оказывает среднее воздействие

Рекомендовано употребление 30 г и более в сутки пищевых волокон*

- Минимально рекомендованная суточная доза пищевых волокон составляет не менее 30 г в сутки, что соответствует 400 г овощей и фруктов
- При этом большинство людей потребляет ежедневно всего около 15 г пищевых волокон

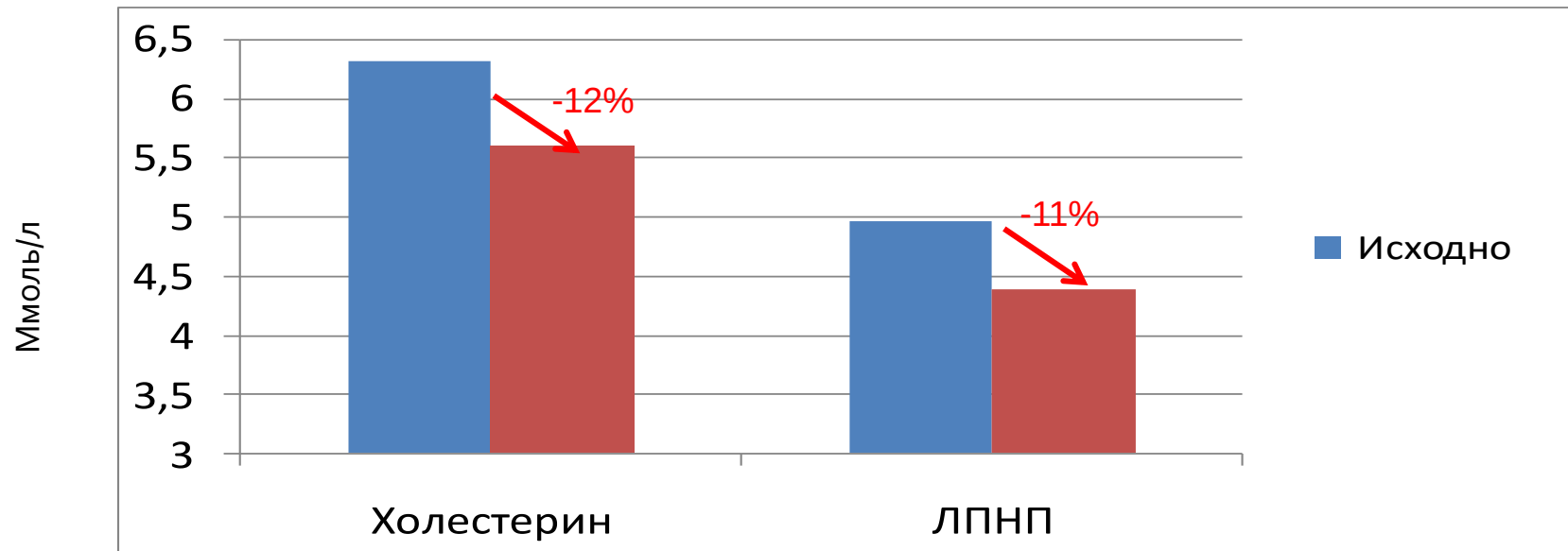
4.3.2.4. Пищевые волокна

Употребление в пищу пищевых волокон снижает риск ССЗ. Однако механизм такого действия пищевых волокон полностью не установлен. Известно, что употребление большого количества пищевых волокон снижает постпрандиальную гликемию после мучной пищи, богатой углеводами, и уровни общего ХС и ХС-ЛПНП [295]. Важнейшие источники пищевых волокон — цельно зерновые продукты, бобовые, фрукты и овощи. Согласно рекомендациям АИМ (American Institute of Medicine) употребление 3,4 г/мДж эквивалентно употреблению ~30–45 г/день пищевых волокон для взрослых [296]. Такое количество потребления пищевых волокон можно считать оптимальным с целью профилактики.

* Рекомендации Европейского Общества Кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.)

Влияние препарата Псиллиум на снижение массы тела у пациенток с ожирением*

	Среднее изменение ИМТ	% пациентов с хорошим результатом (↓ ИМТ > 10%)
Пациенты с Мукофальком (+ базисное лечение)	-9%	47%
Пациенты без Мукофалька (базисное лечение)	-7%	13%

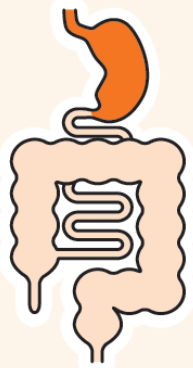


Псиллиум (Мукофальк) в лечении гиперхолестеринемий: международные рекомендации

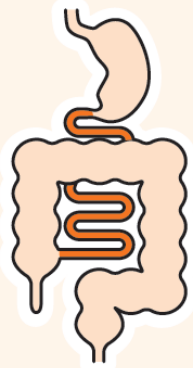


- С 1998 года рекомендован FDA и Американской кардиологической ассоциацией в качестве компонента диетической терапии у пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринемиями
- Европейское медицинское агентство утвердило данные рекомендации в 2003 году

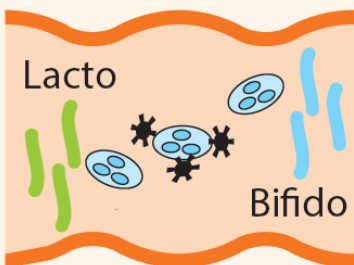
Желудок



Тонкая кишка



Толстая кишка



Адсорбция
протеолитических
бактерий и эндотоксина
Рост полезной
сахаролитической
флоры

↓ поступления
эндотоксина через
воротную вену
↓ выработки TNF-α

↓ инсулинорези-
стентности

Гель заполняет объем
желудка, уменьшая
объем съеденной
пищи

↓ поступления
нутриентов

Адсорбция липидов,
желчных кислот
и сахаров

↓ синтеза глюкозы
и липопротеинов
в печени

↓ массы тела ↓ уровня холестерина ЛПНП ↓ уровня глюкозы

Механизмы действия псиллиума при метаболическом синдроме

комплексное действие на
всем протяжении ЖКТ,
выступая как:

- «наполнитель»
- адсорбент
- пребиотик

Комбинированная терапия МС

урсодезоксихолевой кислоты + псиллиума



Масляная кислота – ключевой метаболит микрофлоры, отвечающий за поддержание эпителия толстой кишки в здоровом функциональном состоянии*



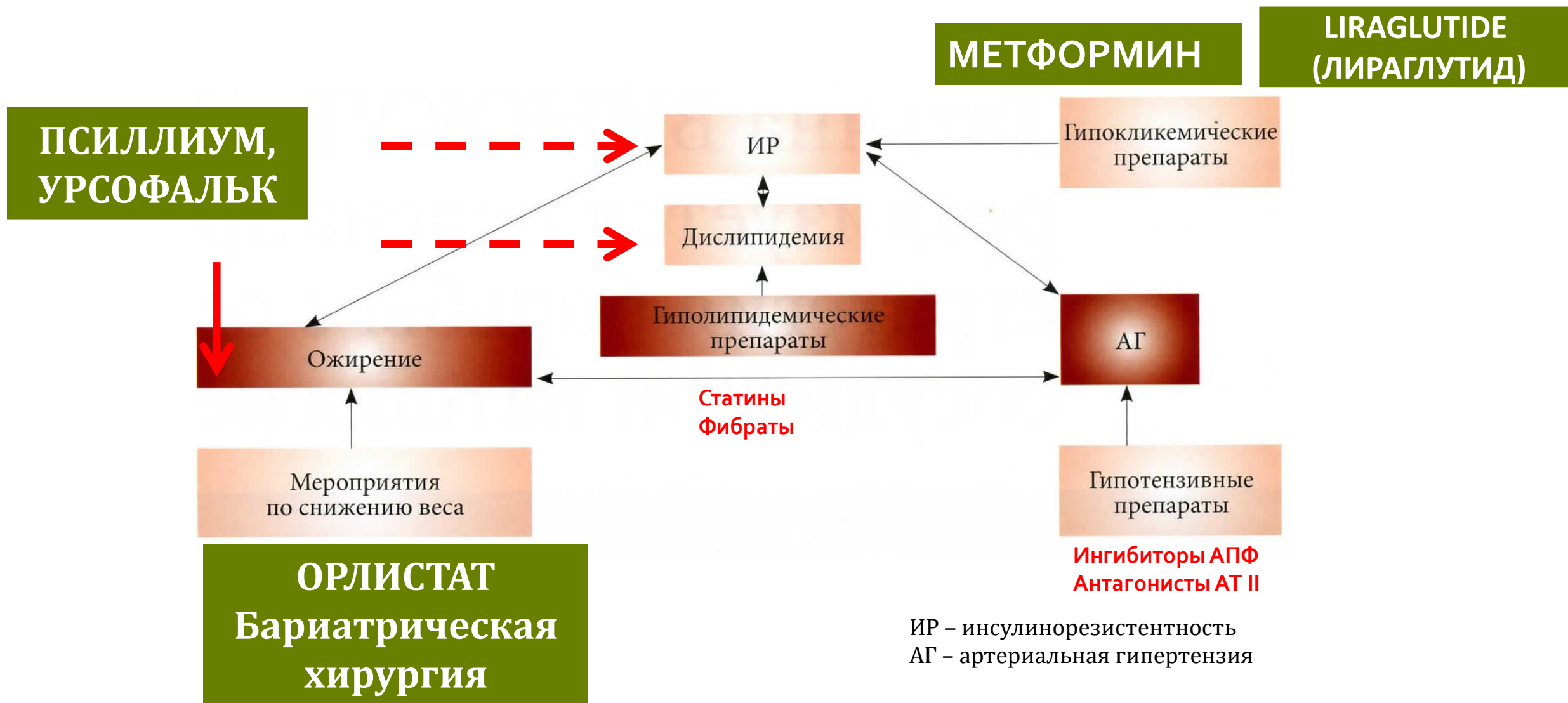
ЗАКОФАЛЬК®_{NMX}

**Первый пероральный препарат с непосредственной доставкой
масляной кислоты и инулина в толстую кишку!**



- Комбинированный препарат
 - масляная кислота 250 мг (в виде бутирата кальция)
 - инулин 250 мг
- Непосредственное высвобождение действующих веществ в толстой кишке

Медикаментозная терапия метаболического синдрома*



В чем трудности удержания веса?

1. При снижении веса где-то на 62-ой недели усиливается голод, все сложнее становится придерживаться рекомендаций.
2. Почему голод усиливается? Потому что в организме работает система гомеостаза. Если в организме произошли изменения, то он старается восстановить прежнее состояние т.е вес! Организм снижает потребление энергии в покое, при нагрузке и общий расход энергии, повышается аппетит чувство голода.

Все это ведет к набору веса

В чем трудности удержания веса?

- Жировая ткань – снижается уровень лептина
- Кишечник – снижается GLP-1, холецистокинин, PYY, повышается грелин.
Грелин — это гормон, который "решает", что вы голодны. Даже спустя год после окончания низкокалорийной диеты его уровень будет повышен (организм будет откладывать жир «про запас»). Из-за грелина гораздо проще сбросить вес, чем удержать его.
- Поджелудочная железа – на фоне снижения массы тела снижается инсулин.
- Т.о., происходят изменения в пищеварительных гормонах, в гормонах щитовидной железы повышается уровень кортизола. Все эти сигналы поступают в мозг, в результате растет аппетит, чувства голода происходит обратный набор веса, но часто с избытком.

Для снижения веса и удержания достигнутого результата необходимо:

Постоянная коррекция пищевого поведения и двигательной активности.

Снижение веса должно быть индивидуализировано и растягиваться во времени не менее чем на год.

Базовое лечение ожирения это диетотерапия + физическая активность.

В случае необходимости фармакотерапия и бариатрическая хирургия

Клинический случай

- Пациентка, 51 лет, обратилась к гинекологу
- с жалобами на приливы, сильная ночная потливость, нарушения сна, головные боли, периодически повышение $\nearrow$ до 145/95 мм рт. **Периодически изжога, тяжесть в правом подреберье, особенно после жирной пищи. Беспокоит сухость влагалища. Отмечает тенденцию к прибавке массы тела.**
- Узнала о МГТ от подруги, обратилась за рецептом на какой-нибудь препарат
- Анамнез: $\nearrow$ АД – 2 года, гипотензивные препараты (при $\nearrow$ АД). Работает диспетчером. **Курит 10 сигарет в день -20 лет. 3-4 чашки кофе, т.к. в последнее время не может сосредоточиться.**
- Семейный анамнез: у матери артериальная гипертензия с 65 лет.
- Акушерско-гинекологический анамнез: менархе с 13 лет, обильные менструации с 40 лет, двое родов (в 23 и 27 лет), 5 аборт, последняя менструация была 5 месяцев назад
- При осмотре: эмоциональная лабильность, плаксивость. Кожа сухая.
- Гинекологический статус без особенностей
- ИМТ – 30 кг/м. ОТ – 85 см. АД 139/89 мм рт.ст.



Диагноз

- Климактерический синдром средней степени тяжести
- ГУМС
- **Метаболический синдром**
- ГБ 1 ст. 1 ст
- **Неалкогольная жировая болезнь печени (Жировой гепатоз печени)**

Визит пациентки к гинекологу через 6 месяцев

- **Фемостон 2/10**
- **УДХК (Урсофальк)** в дозе 8 мг/кг массы тела (4 капсулы в день) в течение 3 месяцев, затем 2 капсулы в течение 12 месяцев

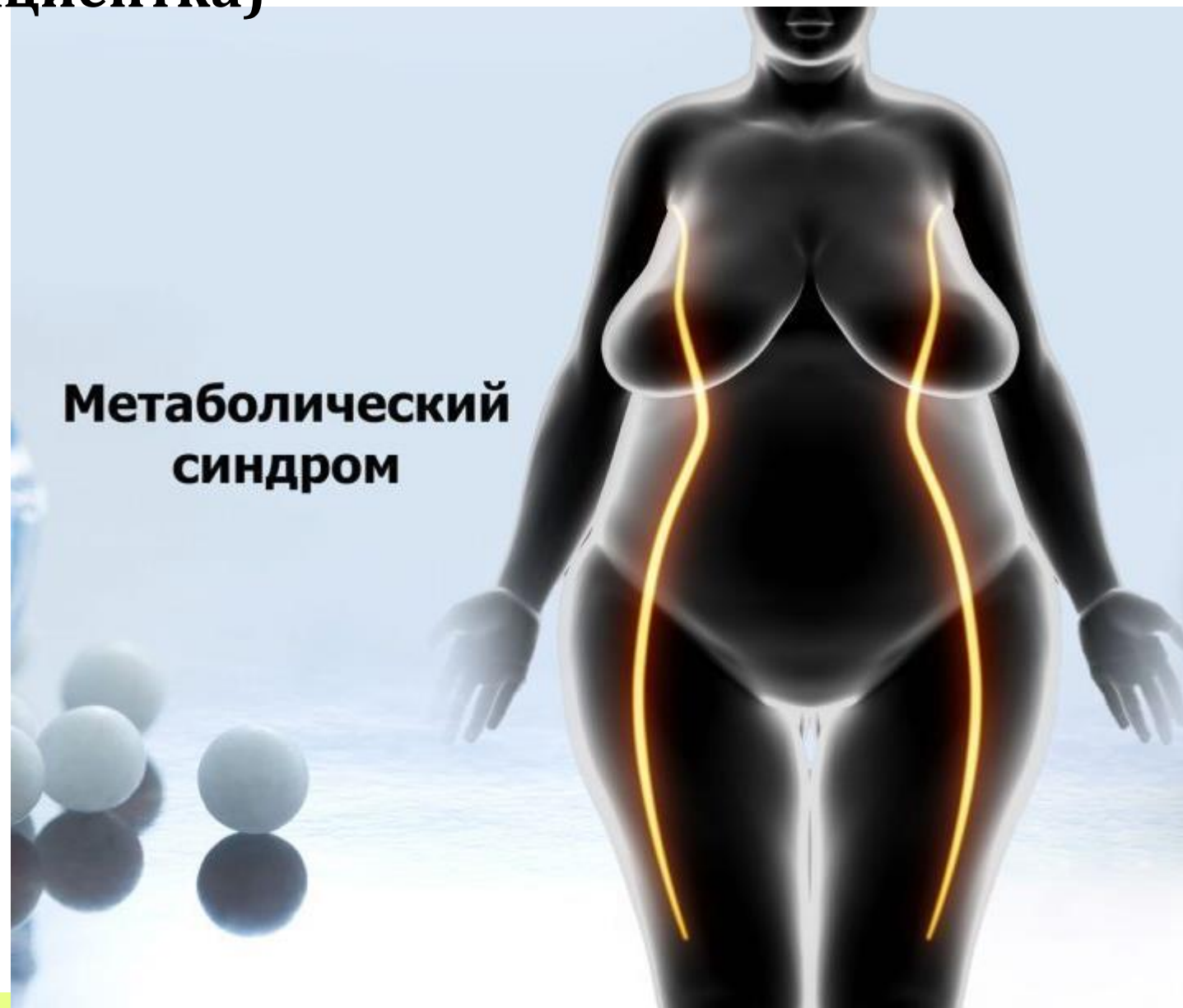


?-тет здоровья

(Трудная пациентка)

1. Половые гормоны (эстрогены, прогестерон, тестостерон) + УДХК+Мукофальк

1. Витамин Д (800-4000 ЕД)
2. Тиоктовая кислота
3. Омега 3 ПНЖК (2000-4000мг)
4. Метформин (500 – 3000 мг)
5. Мелатонин
6. ИОЗС или препараты серотонина



Урсофальк – высокая безопасность

Рекомендован и применяется у беременных

Классификация FDA

Категория	Интерпретация	Можно ли применять при беременности
A	Контролируемые исследования у беременных женщин показали отсутствие побочных эффектов на любом триместре беременности	Препарат может применяться
B	Контролируемые исследования у беременных животных показали отсутствие побочных эффектов на любом триместре беременности У беременных женщин исследований не было	Препарат может применяться при наличии показаний к применению
C	Контролируемые исследования у беременных животных показали наличие побочных эффектов на любом триместре беременности У беременных женщин исследований не было	Препарат может применяться по соотношению потенциальный риск / возможная польза
D	Контролируемые исследования у беременных женщин показали наличие побочных эффектов на любом триместре беременности	Препарат может применяться только в случае жизнеугрожающих ситуаций
X	Контролируемые исследования у беременных женщин или животных показали высокий риск врожденных пороков развития и серьезных побочных эффектов	Препарат не может применяться

- УДХК относится к категории В по классификации FDA
- Т.е. может свободно применяться при наличии показаний



Согласно рекомендациям РГА:

При холестатических заболеваниях, в том числе при ВХБ, разрешается применение УДХК во втором и третьем триместрах беременности

Урсофальк – высокая безопасность

Проведение литолитической терапии билиарного сладжа у беременных*



«Применение **УДХК в дозе 10–15 мг/кг в течение месяца** у 52 беременных с билиарным сладжем при последующей **поддерживающей терапии в дозе 250–500 мг** в комбинации с желчегонными препаратами или **ежемесячными 10-дневными профилактическими курсами** позволило <...> уменьшить выраженность диспепсических жалоб у всех пациенток и добиться регресса билиарного сладжа по результатам УЗИ органов брюшной полости в **51,9% случаев**»

*Ю.Б. Успенская, А.А. Шептулин Особенности патогенеза, диагностики и лечения желчнокаменной болезни при беременности // РЖГГК - 2017; 27(2)

Режим дозирования Урсофалька

Применяется с рождения!!!

Неонатальный холестаз:

Начальная лечебная доза **15–20 мг/кг в сутки.**

При недостаточной эффективности доза может быть увеличена до **30–40 мг/кг в сутки.**

При проведении длительного лечения используют поддерживающую дозу **10 мг/кг в сутки.**

Длительность приема до разрешения холестаза.



**Возраст не защищает вас от любви, но любовь
защищает от возраста!**

Жанна Моро