

Качество жизни и кардиоваскулярный риск у женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф., рук. направления «гинекологическая эндокринология»¹
 Н. А. Войченко, к.м.н., врач – акушер-гинеколог²
 М. Ю. Кириллова, к.м.н., н.с. отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний³

¹НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», г. Москва

²ООО «Клиника здоровья», г. Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

Quality of life and cardiovascular risk in women during menopausal transition and postmenopause

I. V. Kuznetsova, N. A. Voichenko, M. Yu. Kirillova

Higher Medical School, Health Clinic Co., National Medical Research Centre for Cardiology; Moscow, Russia

Резюме

Задача активного долголетия является приоритетом мирового и отечественного здравоохранения. Один из ресурсов обеспечения качества жизни у стареющих женщин — рационализация питания с использованием биологически активных добавок (БАД), в состав которых входят вещества, доказавшие эффективность по купированию симптомов, сопровождающих менопаузальный переход и раннюю постменопаузу. Учитывая связь вазомоторных симптомов с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний, можно предположить, что решение задачи улучшения качества жизни позитивно отразится на кардиоваскулярном риске. Исходя из этой гипотезы, мы поставили целью исследования оценить влияние БАД, содержащего фитоэстрогены, на качество жизни и маркеры кардиоваскулярного риска у женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы. В открытом контролируемом исследовании приняли участие женщины 46–58 лет, принимавшие БАД Эстровэл или витаминный комплекс без растительных добавок, обследованные с применением анкетирования для определения тяжести климактерических жалоб, оценки психического статуса, вегетативного обеспечения, а также мониторинга артериального давления, проб на вегетативное обеспечение, анализа вариабельности сердечного ритма. Результаты исследования показали, что женщины, принимавшие БАД Эстровэл с целью улучшения качества жизни, помимо купирования симптомов патологического климакса, получают дополнительную пользу в виде улучшения психовегетативного статуса и маркеров кардиоваскулярного риска при высокой безопасности и хорошей переносимости метода.

Ключевые слова: менопауза, приливы жара, качество жизни, пищевые добавки, кардиоваскулярный риск, вегетативное обеспечение, фитоэстрогены.

Summary

The task of active longevity is a priority for world and national health care. One of the resources to ensure the quality of life for aging women is the rationalization of nutrition using biologically active additives (BAA), which include substances that have proven effective in stopping the symptoms that accompany the menopausal transition and early postmenopause. Given the association of vasomotor symptoms with an increased risk of cardiovascular disease, it can be assumed that solving the problem of improving the quality of life will positively affect cardiovascular risk. Based on this hypothesis, we set the goal of the study to assess the effect of dietary supplements containing phytoestrogens on the quality of life and markers of cardiovascular risk in women during menopausal transition and postmenopause. An open, controlled study involved women aged 46–58 years who took Estrovel dietary supplement or a vitamin complex without herbal supplements, examined using questionnaires to determine the severity of menopausal complaints, assess mental status, vegetative support, as well as monitor blood pressure, and samples for vegetative providing, analysis of heart rate variability. The results of the study showed that women taking Estrovel dietary supplement to improve the quality of life, in addition to stopping the symptoms of pathological menopause, receive additional benefits in the form of improved psycho-vegetative status and markers of cardiovascular risk with high safety and good tolerance of the method.

Key words: menopause, hot flashes, quality of life, nutritional supplements, cardiovascular risk, autonomic provision, phytoestrogens.

Увеличение продолжительности жизни населения остро ставит задачу сохранения качества жизни и так называемого активного долголетия, что актуально не только в персональном, но и социальном контексте. Для женской части популяции проблема сохранения качества жизни неразрывно связана с репродуктивным старением, поскольку именно угасание овариальной функции и постепенное снижение стероидогенеза в яичниках служат основой для формирования

нейрональной дисфункции центральной нервной системы (ЦНС) и разворачиванию симптомокомплекса климактерического синдрома. Вазомоторные симптомы менопаузы (приливы жара, ночная потливость) и инсомния считаются главными признаками эстрогенного дефицита [1, 2]. К ним присоединяются психосоматические симптомы, эмоциональные и аффективные проблемы, такие как депрессия, тревожность, лабильность настроения, когнитивные нарушения. Совокупность

перечисленных симптомов значительно ухудшает качество жизни женщин [3].

Но репродуктивное старение несет в себе еще одну, до времени скрытую угрозу. С потерей эстрогенов и наступлением менопаузы повышается частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4], которые, являясь главной причиной смертности, реально укорачивают продолжительность жизни. В настоящее время доказана ассоциация ССЗ и патологического течения климакса, в частности пре-

диктивная роль приливов жара в формировании стойкой артериальной гипертензии и повышении риска инфаркта миокарда и инсульта. Из этого следует, что улучшение качества жизни в периодах менопаузального перехода и постменопаузы, достигаемое с помощью различных средств, купирующих приливы жара, может положительно сказаться на заболеваемости и смертности от ССЗ [5].

«Золотым стандартом» лечения симптомов, обусловленных возрастным дефицитом эстрогенов, по праву считается менопаузальная гормональная терапия (МГТ), значительно улучшающая качество жизни и вместе с тем снижающая риски, обусловленные потерей минеральной плотности кости и атеросклеротическим повреждением сосудов [5]. Однако далеко не все женщины могут или готовы принимать гормональные препараты в климактерическом периоде жизни. Как и любая другая терапия, МГТ имеет показания и противопоказания [6]. Кроме того, даже при наличии показаний и отсутствии противопоказаний решение об использовании МГТ должна принять сама женщина [5], а ее личное отношение к гормонам, часто подпитанное некорректной информацией, почерпнутой из интернета или разговоров подруг, становится непреодолимым препятствием на пути назначения адекватного лечения.

С другой стороны, чрезмерное увлечение МГТ может привести к нежелательным последствиям. Назначение гормональных препаратов без показаний, только исходя из желания женщины сохранить молодость, часто склоняет чашу весов «польза – риск» в сторону риска, вызывая побочные эффекты и осложнения [6, 7]. Взвешенный подход к применению МГТ предполагает не только выявление заболеваний и состояний, течение которых может ухудшиться при приеме гормонов, но и оценку ожидаемой выгоды. У женщин с легкими приливами жара, имеющих анамnestические отягощения, ожидаемая польза от применения МГТ обычно не столь велика, чтобы перевесить вероятные негативные последствия.

Таким образом, хотя качество жизни в периоде менопаузального

перехода снижается у подавляющего большинства женщин, далеко не все из них становятся пользователями МГТ ввиду наличия противопоказаний, или отсутствия показаний, или нежелания принимать гормоны [8]. Перечисленные категории женщин, однако, не должны оставаться без внимания, и для них предусмотрен альтернативный способ улучшения качества жизни: прием фитоэстрогенов – веществ растительного происхождения, обладающих свойствами селективной модуляции эстрогеновых рецепторов [9].

Среди нескольких классов фитоэстрогенов наиболее изучены изофлавоны, представленные несколькими молекулами: дайдзеин, генистеин, глицитеин, формонетин, биоханин А. Эффекты изофлавонов реализуются эстрогензависимыми и эстрогенонезависимыми механизмами [10], и, оказывая избирательно агонистическое или антагонистическое действие в разных тканях, изофлавоны оказывают в целом благоприятное влияние на здоровье [11–13]. В нескольких рандомизированных исследованиях была выполнена оценка эффективности фитоэстрогенов. Результат применения изофлавонов дозозависим и наступает при использовании не менее 50 мг в сутки. В таких дозах фитоэстрогены способны существенно снизить выраженность и количество проявлений климактерического синдрома [14] и поэтому, согласно достигнутому в 2015 году консенсусу [15], могут считаться первой линией выбора средства купирования менопаузальных симптомов. Международное общество по изучению менопаузы (International Menopause Society, IMS) декларировало первый уровень доказательности эффективности изофлавонов [15].

Дополнительные эффекты изофлавонов рассматриваются в контексте их влияния на общее здоровье. Будучи ингибитором протеина тирозинкиназы, генистеин обладает нормализующим действием на секрецию инсулина клетками поджелудочной железы, что позволяет предположить пользу его применения с целью профилактики метаболического синдрома [16]. В эпидемиологических исследованиях диета, богатая фитоэстрогенами, была связана со сниже-

нием риска ишемической болезни сердца [17] и обладала профилактическими свойствами в отношении рака толстого кишечника, молочной железы, яичников [18–20] и остеопороза [21].

Эффекты биологически активных веществ в составе соевых бобов по снижению уровня холестерина и улучшению функций эндотелия легли в основу их использования для кардиоваскулярной профилактики. В ряде стран, в том числе США, Канаде и Великобритании, пищевые продукты и субстанции с высоким содержанием соевого белка позиционируются как средство снижения риска ССЗ [22]. Однако и здесь существует прямая зависимость от дозы: показано, что редукция уровней холестерина происходит при использовании 30–40 мг изофлавонов. Точную дозу изофлавонов при употреблении соевых бобов в пищу рассчитать сложно, поэтому предпочтение отдается приему БАД с известным содержанием компонентов.

Помимо фитоэстрогенов, существуют другие средства для орального приема и ряд нелекарственных интервенций, применяемых с целью купирования приливов жара [23]. Среди средств растительного происхождения в контексте лечения климактерического синдрома заслуживают упоминания экстракт цимицифуги кистевидной [24], а также экстракты корневищ и корней дикого ямса (диоскорея), дудника китайского, валерианы и пр. [23, 25]. Их свойства продолжают изучаться. Очевидно, что фитоэстрогены являются лишь одним из методов альтернативной терапии приливов жара.

Возможно ли получить дополнительную пользу от комбинаций растительных экстрактов и витаминов, обычно рекомендуемых в виде БАД женщинам перименопаузального и постменопаузального возраста? Утвердительный ответ на этот вопрос обосновывается длительной практикой успешного применения комплексов, содержащих растительные компоненты, витамины и минералы.

Одним из таких комплексов является Эстровэл[®], в составе которого содержатся стандартизованные экстракты плодов витекса священного, корневища с корнями диоскореи, семян сои, являющихся источником изофлавонов,

Наименование компонента	Количество	Процент от нормы потребления
Витамин В ₆	2 мг	100*
Витамин Е	15 мг	150*
Витамин К ₁	60 мкг	50**
Фолиевая кислота	200 мкг	100*
L-5-гидрокситриптофан	60 мг	20**
Индол-3-карбинол	25 мг	50**
Бор	1 мг	50**
Изофлавоны	Не менее 25 мг	50**
Диосгенин	Не менее 8 мг	–
Аукубин	Не менее 240 мкг	–

Примечание: * – процент от рекомендуемого уровня суточного потребления; ** – процент от адекватного уровня потребления.

гидрокситриптофана, индол-3-карбинола, диосгенина и аукубина, а также бора и витаминов В₆, Е, К₁, фолиевой кислоты (см. табл.). Формула БАД Эстровэл способствует уменьшению симптомов климактерического и предменструального синдромов, коррекции функционального состояния вегетативной нервной системы.

Изофлавоны сои в составе комплекса Эстровэл играют основную роль в смягчении симптомов климактерического синдрома. Но это не умаляет значения других биологически активных компонентов. Диосгенин – активное действующее вещество экстракта корневища диоскореи, используемое в синтезе всех стероидных лекарственных препаратов, оказывает спазмолитическое действие, обладает сосудорасширяющим эффектом и препятствует развитию атеросклероза [25–27]. Аминокислота L-5-гидрокситриптофан известна как промежуточный продукт синтеза серотонина в организме человека. Серотонинергический эффект L-5-гидрокситриптофана важен не только с позиций антидепрессивного действия, он уменьшает выраженность приливов жара и обеспечивает вазомоторную стабильность. При участии витаминов группы В L-5-гидрокситриптофан включается в синтез эндорфинов, активируя тем самым антиноцицептивную систему, повышая устойчивость к стрессам и улучшая восприятие окружающей действительности.

Экстракт плодов витекса священного в составе комплекса Эстровэл положительно влияет на настроение, уменьшая раздражительность и тревожность [28]. Обезболивающее действие биологически активных молекул экстракта наряду с мягким дофаминимитическим действием снижает болезненность молочных желез, уменьшает метеоризм и интенсивность головных болей. Ингибируя холестеринацилтрансферазу, экстракт витекса священного редуцирует уровни холестерина, что может принести пользу в профилактике ССЗ. Противоопухолевый эффект экстракта связан с подавлением митотической активностью и гибелью раковых клеток.

Последний факт важен, поскольку стратегия наблюдения и ведения стареющих женщин предусматривает не только улучшение качества жизни и кардио-

васкулярную профилактику, но также снижение риска онкологических заболеваний. Онкопротективным эффектом обладают не только экстракт витекса священного, но и фитоэстрогены [20], однако в большей степени он доказан для экстрактов овощей семейства крестоцветных растений (брокколи, белокочанная, цветная и брюссельская капуста).

Противоопухолевое действие свойственно находящемуся в экстрактах крестоцветных индол-3-карбинолу [29]. Это биоактивное вещество переключает эстрогенный метаболизм в сторону «слабых» эстрогенов и блокирует пути стимуляции патологической пролиферации, что снижает риск возникновения опухолей. Противовирусная активность индол-3-карбинола способствует подавлению репликации вируса простого герпеса и вируса папилломы человека. Индол-3-карбинол обладает также свойством вызывать избирательную гибель измененных клеток с аномально высокой пролиферативной активностью.

Опыт работы с комплексом Эстровэл уже накоплен. Проведенные исследования установили достоверное снижение модифицированного менопаузального индекса (ММИ), частоты и интенсивности приливов жара на фоне его приема у пациенток с естественной и хирургической менопаузой и показали преимущества комплекса Эстровэл в качестве добавки к пище в сравнении с плацебо и растительными препаратами седативного действия [30, 31].

Продолжение этих исследований, бесспорно, сохраняет актуальность. Вместе с тем представляет интерес

определение эффектов комплекса на сердечно-сосудистую систему, в частности на такие значимые клинические маркеры кардиоваскулярного риска, как артериальная гипертензия и ожирение. Повышение массы тела и формирование висцерального ожирения в постменопаузе являются основой метаболического синдрома, ассоциированного с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и в конечном итоге острыми сердечно-сосудистыми эксцессами (инфарктом миокарда и инсультом). Одновременно следует учитывать, что в развитии артериальной гипертензии велика роль нарушающих вазомоторную стабильность вегетативных нарушений, которые возникают в ответ на гормональный дефицит [32].

Целью настоящего исследования стало изучение влияния компонентов комплекса Эстровэл на качество жизни, менопаузальные симптомы и клинические маркеры кардиоваскулярного риска.

Материалы и методы

В открытое рандомизированное контролируемое исследование были включены 60 женщин в возрасте от 46 до 58 лет перименопаузального и постменопаузального периода жизни. Средний возраст участниц исследования составил $52,6 \pm 3,1$ года.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 40 лет;
- нарушение исходно регулярного менструального цикла (вариабель-

ность длительности цикла более 7 дней) в большинстве из последних 6 месяцев или аменорея более 24 месяцев у женщин старше 40 лет, более 12 месяцев у женщин старше 50 лет;

- наличие вазомоторных симптомов патологического климакса (приливы жара, ночная потливость);
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения

и исключения из исследования:

- тяжелое течение климактерического синдрома;
- артериальная гипертензия с уровнем артериального давления (АД) 180/110 мм рт. ст. и более;
- нарушение мозгового кровообращения (в том числе в анамнезе);
- злокачественные новообразования молочной железы;
- тяжелые заболевания печени с нарушением ее функции;
- прием психотропных препаратов;
- полостные хирургические вмешательства, экстренные или планируемые на период проведения исследования;
- индивидуальная непереносимость компонентов исследуемого комплекса;
- прием любых лекарственных средств или БАД для коррекции климактерических симптомов, в том числе менее чем за 6 месяцев до начала исследования.

После включения в исследование пациентки были случайным образом распределены в две группы: 30 женщинам был рекомендован прием биологически активного комплекса Эстровэл по одной капсуле два раза в сутки, 30 женщинам – прием витаминно-минерального комплекса (ВМК) без растительных экстрактов. **Продолжительность приема комплексов составила 12 месяцев.**

Обследование пациенток проводилось на этапе скрининга и после окончания приема комплексов. На протяжении периода исследования было предусмотрено три плановых визита к врачу с интервалом 3 месяца (или три телефонных разговора по выбору женщины). Пациентки были предупреждены о необходимости посещения врача

при любом изменении самочувствия или возникновении любых вопросов, имеющих отношение к здоровью.

В исследовании использовалось анкетирование:

- общая часть (социально-демографические данные, физическая активность, общий анамнез, история заболевания, акушерский и гинекологический анамнез);
- оценка климактерических жалоб с подсчетом модифицированного менопаузального индекса (ММИ);
- госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), тесты на пищевое поведение, визуально-аналоговые шкалы.

Обследование в рамках скрининга и стандартного диспансерного наблюдения включало:

- общее клиническое и гинекологическое обследование;
- цитологическое исследование мазков с шейки матки;
- ультразвуковое исследование органов малого таза;
- маммографию.

Для оценки эффектов вмешательства проводились следующие клиничко-лабораторные исследования:

- определение антропометрических показателей (масса тела, рост, окружность талии [ОТ], определение индекса массы тела [ИМТ], который рассчитывался по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела [кг]} / \text{рост [м]}^2$, возведенный в квадрат);
- клиническое измерение АД по методу Н. С. Короткова, мониторингирование суточного профиля АД с помощью неинвазивного портативного монитора SpaceLabs 90217;
- пробы на вегетативное обеспечение (вегетативные кардиопробы, тесты на определение гипервентиляционного синдрома);
- анализ вариабельности сердечного ритма проводился в состоянии расслабленного и напряженного бодрствования (20-минутная активная ортопроба) с помощью аппаратного компьютерного кардиоанализатора «Анкар-131», предназначенного для мониторинга,

записи и обработки ЭКГ-сигналов с программой анализа вариабельности сердечного ритма.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 (StatSoft, США) методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (M), среднее квадратическое отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me), 95%-ный доверительный интервал, для качественных данных – частоты (%). Выявление статистически значимых различий определялось с помощью t-критерия Стьюдента в случае нормального распределения показателей или с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Для оценки различий между качественными показателями использовали метод χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению сетки 2×2 и 32, а также точный критерий Фишера для небольших выборок. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-ный уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-ный уровень значимости).

Результаты исследования

По результатам скрининга в исследование были включены 60 женщин, удовлетворявшие критериям включения и исключения, по 30 участниц в основной группе (группе исследования), принимавшей комплекс Эстровэл, и группе контроля, принимавший ВМК. За 12-месячный период из исследования выбыли 12 участниц – 2 женщины основной группы, 10 женщин группы контроля. Причинами выбывания послужили: в группе исследования – аллергическая реакция на компоненты комплекса Эстровэл у одной женщины и назначение МГТ ввиду тяжелых приливов жара у другой; в группе контроля – тяжелые клинические симптомы климактерического синдрома, потребовавшие назначения МГТ, у семи женщин, самостоятельное начало приема фитоэстрогенов у двух и развитие артериальной гипертензии у одной пациентки. В анализ клинической эффективности примененных

методов воздействия были включены все 60 участниц, для выбывших пациенток результат оценивали как отрицательный; в анализ количественных показателей были включены данные 28 участниц группы исследования и 20 участниц группы контроля.

Средний возраст женщин основной группы составил $49,6 \pm 5,2$, группы контроля – $50,0 \pm 5,1$ года ($p > 0,05$). Большинство (80%) женщин (26 из основной и 22 из контрольной групп) были в периоде менопаузального перехода; средняя продолжительность менопаузы у 12 женщин, завершивших менструальную функцию, составила $2,3 \pm 0,4$ года, без существенной разницы в группах.

Анализ исходных клинических данных выявил широкий спектр климактерических нарушений. Приливы жара наблюдались у всех 60 (100%) участниц исследования, ночная потливость – у 54 (90%), головная боль – у 41 (68,33%), перебои в работе сердца – у 30 (50%), гастроинтестинальный дискомфорт испытывали 30 (50%), гипервентиляционный синдром (чувство нехватки воздуха) отмечен у 25 (41,67%) женщин. Психоэмоциональные нарушения в виде снижения настроения, раздражительности, слабости, немотивированной тревоги в той или иной степени беспокоили всех пациенток. Астенические жалобы и нарушенный сон встречались у 55 (91,67%) участниц исследования.

В соответствии с классификацией степени тяжести климактерического синдрома по значению ММИ тяжелая степень нарушений была установлена у 3 (5%), умеренной тяжести – у 36 (60%), легкая степень – у 21 (35%) женщин. В группе исследования были зарегистрированы: 1 наблюдение тяжелого течения заболевания, 17 – умеренной тяжести, 12 – легкого течения; в группе контроля: 2 – тяжелого течения, 19 – умеренной тяжести, 9 – легких климактерических жалоб.

О субъективном улучшении состояния при первом опросе через 3 месяца от начала исследования сообщили 29 (96,67%) пациенток, принимавших Эстровэл, 1 женщина с исходно легкими симптомами выбыла из исследования по причине аллергической реакции. В группе контроля позитив-

ные изменения самочувствия отметили 13 (43,33%) женщин, у 13 (44,33%) состояние не изменилось. У 4 (13,33%) участниц, из которых 2 имели тяжелые и 2 – умеренные исходные симптомы, самочувствие ухудшилось, что стало причиной их отказа от дальнейшего участия в исследовании. Через 3 месяца о выходе из исследования ввиду плохого самочувствия объявили еще 6 (20%) участниц с исходно умеренно выраженными симптомами, принимавших ВМК. Среди женщин основной группы об уменьшении позитивного эффекта сообщили 3 (10%) пациентки, одна из них, с исходно тяжелыми нарушениями, выбыла из исследования, две продолжили прием комплекса. Состояние оставалось стабильным у 24 (80%), 2 женщины отметили дополнительные позитивные сдвиги в самочувствии. Таким образом, все пациентки с тяжелым климактерическим синдромом выбыли досрочно, в группе контроля исследование покинули также 8 участниц с исходно умеренно выраженными симптомами.

Заключительный анализ клинических данных 48 участниц, завершивших исследование, показал, что психоэмоциональные и вазомоторные нарушения купировались полностью или до уровня, не влияющего на качество жизни, у 14 (46,67%) женщин, принимавших Эстровэл, и только у 1 (3,33%) пациентки, использовавшей ВМК ($p < 0,001$). В основной группе 9 (30,00%) женщин отметили прекращение головных болей, в группе контроля данный эффект наблюдался у 1 (3,33%) женщины ($p < 0,05$). Терапия не повлияла на показатели сердечного ритма: перебои в работе сердца сохранялись у всех женщин, имевших этот симптом. Гастроинтестинальный дискомфорт по окончании исследования продолжали периодически отмечать 11 (39,30%) участниц, использовавших Эстровэл, и 13 (65,00%) женщин группы контроля ($p > 0,05$). У 17 (60,70%) женщин группы исследования исчезли жалобы на чувство нехватки воздуха, повышенную утомляемость и нарушения сна; в группе контроля указанные жалобы сохранились со снижением выраженности у 5 (25,00%) женщин ($p < 0,01$). Таким образом, применение комплекса биологически активных рас-

тительных компонентов в виде БАД Эстровэл показало достоверно лучшие результаты, по сравнению с применением ВМК, в отношении симптомов, нарушающих качество жизни женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы. Завершая анализ клинической части исследования, мы просили всех 60 участниц, принявших в нем участие, согласиться или отвергнуть следующее утверждение: «Меня удовлетворил прием комплекса, я готова продолжить его использование в будущем». Утвердительный ответ дали 25 (83,33%) женщин, получавших Эстровэл, и 9 (30,00%), принимавших ВМК ($p < 0,01$).

Анализируя результаты анкетирования в группе исследования, мы выявили тенденции к снижению уровней тревоги при оценке по шкале HADS (от $7,7 \pm 3,4$ до $6,8 \pm 2,9$ балла; $p > 0,05$), а также улучшению показателей эмоциогенного пищевого поведения. В контрольной группе те же тенденции носили противоположный характер, но в исходе исследования межгрупповые различия не достигли уровня значимости.

В то же время комплекс Эстровэл продемонстрировал значимый положительный эффект на вегетативное обеспечение: анализ вариабельности сердечного ритма показал редукцию мощности низкочастотной части спектра (Low Frequency, LF) при повышении мощности высокочастотной части спектра (High Frequency, HF). В результате индекс LF/HF, отражающий выраженность влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы (норма до 3,0), снизился с $3,6 \pm 1,2$ до $2,9 \pm 0,8$ ($p < 0,05$). В контрольной группе положительной динамики по данному показателю не наблюдалось: индекс LF/HF составил $3,7 \pm 1,7$ до начала исследования, $3,5 \pm 1,9$ – после его завершения ($p > 0,05$).

Большинство включенных в исследование женщин имели нормальный или избыточный вес, ожирение (ИМТ $> 29,95 \text{ кг/м}^2$) было зарегистрировано у 10 (16,67%) пациенток, в равных долях представленных в обеих группах. Средняя масса тела женщин при первичном обследовании составляла $82,5 \pm 2,4$ и $80,7 \pm 2,3 \text{ кг}$ в группах исследования и контроля, ИМТ – $28,3 \pm$

3,9 и $27,95 \pm 4,7$ кг/м², ОТ – $90,2 \pm 1,3$ и $89,2 \pm 1,2$ см соответственно ($p > 0,05$). После завершения исследования вес женщин, принимавших Эстровэл, несущественно снизился до $80,2 \pm 1,5$ кг ($p > 0,05$), но это сопровождалось достоверным уменьшением показателя ОТ до $89,3 \pm 0,5$ см ($p < 0,05$). Масса тела женщин, принимавших ВМК, несущественно возросла до $81,04 \pm 1,05$ кг ($p > 0,05$), ОТ практически не изменилась ($89,4 \pm 1,01$ см).

Средние уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления в группах исследования и контроля составляли $135,3 \pm 11,2$ и $138,2 \pm 14,2$ мм рт. ст. для САД, $90,3 \pm 5,1$ и $88,7 \pm 6,2$ мм рт. ст. для ДАД соответственно ($p > 0,05$). Артериальная гипертензия отмечалась у 39 (65%) пациенток без существенных отличий по распространенности в группах. После завершения исследования была отмечена тенденция к снижению САД до $130,2 \pm 10,7$ мм рт. ст. ($p > 0,05$) и ДАД до $87,9 \pm 5,5$ мм рт. ст. ($p > 0,05$) в группе исследования; в контрольной группе средние показатели САД и ДАД не изменились и составили $138,9 \pm 13,0$ и $90,0 \pm 5,8$ мм рт. ст.

Обсуждение результатов

Вазомоторные симптомы климактерического синдрома развиваются в результате нарушений в ЦНС, реагирующей на снижение уровней половых гормонов, причем появление приливов жара в периоде менопаузального перехода, когда уровни эстрогенов колеблются в значительном диапазоне, демонстрирует зависимость менопаузальных нарушений не столько от абсолютного снижения, сколько от флуктуаций половых стероидов [33]. Поэтому фитоэстрогены, не восполняющие недостающие гормоны, но сглаживающие, благодаря эффекту селективной модуляции, резкие перепады эстрогенного присутствия в ЦНС, способны позитивно повлиять на самочувствие женщин [23, 25, 27, 30, 31].

В соответствии с данными литературы, свидетельствующими о получении положительного эффекта при использовании не менее 50 мг изофлавонов в сутки [14], мы рекомен-

довали женщинам ежедневно принимать две капсулы комплекса Эстровэл. В большинстве клинических испытаний оценивался результат применения суточной дозы изофлавонов в пределах 60–90 мг. Но комплекс Эстровэл отличается от большинства пищевых добавок присутствием в составе веществ, имеющих синергичное с фитоэстрогенами действие на менопаузальные симптомы, связанные с дисфункцией ЦНС: L-5-гидрокситриптофан и аукубин. Эти молекулы усиливают эффект изофлавонов, позволяя получить хороший результат применения относительно низкой дозы последних.

Результаты нашего исследования показали сопоставимые с другими работами данные об уменьшении патологических менопаузальных проявлений и повышении качества жизни у женщин, принимающих фитоэстрогены, в том числе в комплексах с другими биологически активными веществами [3, 13–15, 31]. В плацебо-контролируемых испытаниях фитоэстрогены демонстрировали статистически значимое преимущество перед плацебо [14], и в нашем исследовании эффект комплекса биологически активных компонентов Эстровэл был существенно сильнее по сравнению с ВМК, который, судя по литературным данным, сопоставим с действием плацебо.

Инструментальным подтверждением наличия объективной основы для отмеченного участниками исследования улучшения самочувствия стали результаты спектрального анализа сердечного ритма. Показатели LF и HF отражают тонус симпатического (основной медиатор – норадреналин) и парасимпатического (основной медиатор – ацетилхолин) отделов вегетативной нервной системы. Нормализация индекса LF/HF у женщин, принимавших Эстровэл, отражает редукцию симпатикотонии и объясняет значительное облегчение вазомоторных симптомов климакса.

Эффекты фитоэстрогенов во многом зависят от длительности применения. Приобретая нелекарственные средства, рекомендуемые для облегчения менопаузальных жалоб, женщина может применять их, согласно инструкции, в течение 2 месяцев. Однако врач, опираясь на предоставленные

доказательной медициной и учтенные в клинических рекомендациях сведения, вправе рекомендовать фитоэстрогены более длительными курсами – от 3 до 24 месяцев [14, 15, 27, 34]. При длительном использовании становятся особенно актуальными вопросы безопасности. До сих пор ни в одном исследовании не было обнаружено усиления пролиферативной активности эстрогензависимых тканей. Но, несмотря на это, дополнительное обеспечение защиты от патологического роста является желаемым аспектом действия любого средства, применяемого в возрастном периоде, когда риск онкологических заболеваний начинает прогрессивно повышаться. В комплексе Эстровэл такую защитную роль играет индол-3-карбинол, известный способностью с помощью нескольких механизмов противодействовать канцерогенному потенциалу тканей [35].

Поскольку ведущей причиной смертности являются ССЗ, кардиоваскулярная профилактика остается главной стратегической задачей медицины. В литературе широко обсуждается возможность использования фитоэстрогенов для предотвращения ССЗ у женщин. Наше исследование подтвердило положительное влияние комплекса Эстровэл на ряд факторов кардиоваскулярного риска. Статистически значимых изменений нами получено не было, но сравнение тенденций в динамике показателей позволяет говорить об очевидных преимуществах применения комплекса Эстровэл по сравнению с приемом ВМК.

Положительная динамика характеризовала показатели, отражающие наличие или возможность развития метаболического синдрома. Мы не беремся объяснить механизм тенденции к снижению массы тела и достоверного уменьшения средней величины ОТ у женщин, принимавших комплекс Эстровэл. Вероятно, роль сыграло улучшение самочувствия и эмоционального пищевого поведения, но в любом случае подобная динамика антропометрических показателей уменьшает риск формирования или прогрессии метаболического синдрома.

Артериальное давление в перименопаузе имеет тенденцию к росту, что обусловливается вегетативной дисрегу-

лящей и эндотелиальной дисфункцией, возникающими в ответ на дефицит эстрогенов. Положительная динамика значений АД, особенно САД, отмеченная у женщин, получавших комплекс Эстровэл, отражает действие его компонентов на вегетативную нервную систему и, возможно, легкое регулирующее влияние фитоэстрогенов на функции эндотелия. Это наблюдение позволяет надеяться на потенциал комплекса в контексте стабилизации АД и снижения вероятности развития артериальной гипертензии – классического фактора риска ССЗ.

Положительное действие фитоэстрогенов на сердечно-сосудистую систему реализуется и другими путями. В ряде исследований продемонстрировано улучшение липидного профиля крови (редукция общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПНП) и снижение уровней триглицеридов у женщин, получающих изофлавоны в постменопаузе [31, 36, 37]. Сходные данные были получены как на популяции здоровых женщин, так и среди пациенток с метаболическим синдромом и исходными нарушениями жирового обмена, причем повышение уровней холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) при 12-месячном использовании генистеина позволяет надеяться на профилактический эффект фитоэстрогенов в отношении развития атеросклероза [38, 39].

Заключение

Наше исследование продемонстрировало положительное влияние комплекса Эстровэл, основу которого составляют фитоэстрогены, на качество жизни и вегетативное обеспечение женщин, страдающих климактерическим синдромом, а также профилактический потенциал в отношении кардиоваскулярного риска. В отсутствие показаний к проведению гормональной терапии, при наличии противопоказаний к использованию гормонов или категорическом отказе женщины от их приема, Эстровэл является хорошей альтернативой поддержания здоровья в перименопаузе

и постменопаузе в совокупности с рациональным питанием и соблюдением здорового образа жизни.

Список литературы

- Caretto M, Giannini A, Simoncini T, Genazzani AR. Menopause and Ageing. In *Reproductive Medicine for Clinicians*; Schenker J, Sciarra J, Mettler L, Genazzani A, Birkhaeuser M, Eds. Springer: Cham, Switzerland. 2018; 1: 177–189.
- Gartoulla P, Bell RJ, Worsley R, Davis SR. Menopausal vasomotor symptoms are associated with poor self-assessed work ability. *Maturitas* 2016; 87: 33–39.
- Zeleeke BM, Bell RJ, Billah B, Davis SR. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: A cross-sectional study. *Fertil Steril* 2016; 105: 149–155. e1.
- Usategui-Martin R, Perez-Alonso M, et al. Estrogen receptor genes polymorphisms determine serum lipid profile in healthy postmenopausal women treated with calcium, vitamin D, and genistein. *J Cell Biochem* 2019; 120: 13115–13120.
- Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 109–150.
- Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55 (9): 602.
- Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Anderson GL. Lessons Learned From the Women's Health Initiative Trials of Menopausal Hormone Therapy. *Obstet Gynecol*. 2013; 121 (1): 172–176.
- Posadzki P, Lee MS, Moon TW, Choi TY, Park TY, Ernst E. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by menopausal women: a systematic review of surveys. *Maturitas*. 2013; 75: 34–43.
- Riefjens IM, Louise J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol*. 2017; 174 (11): 1263–1280.
- Russo M, Russo GL, Daglia M, Kasi PD, Ravi S, Nabavi SF, Nabavi SM. Understanding genistein in cancer: The "good" and the "bad" effects: A review. *Food Chem*. 2016; 196: 589–600.
- Messina M. Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature. *Nutrients* 2016; 8: 754.
- Grosso G, Micek A, Godos J, Pajak A, Sciacca S, Galvano F, Giovannucci EL. Dietary Flavonoid and Lignan Intake and Mortality in Prospective Cohort Studies: Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2017; 1–13.
- Thangavel P, Puga-Olguin A, Rodriguez-Landa JF, Zepeda RC. Genistein as Potential Therapeutic Candidate for Menopausal Symptoms and Other Related Diseases. *Molecules*. 2019; 24 (21): 3892.
- Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2012; 19: 776–790.
- Schmidt M, Arjomand-Wolkart K, Birkhaeuser MH, et al. Consensus: Soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32: 427–430.
- Irace C, Marini H, Bitto A, et al. Genistein and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2013; 43: 1025–1031.
- Zhang X, Gao YT, Yang G, et al. Urinary isoflavonoids and risk of coronary heart disease. *Int J Epidemiol*. 2012; 41: 1367–1375.
- Loibl S, Lintermans A, Dieudonné AS, Neven P. Management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas* 2011; 68: 148–154.
- Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol*. 2010; 31: 400–419.
- Grosso G, Bella F, Godos J, Sciacca S, DelRio D, Ray S, Galvano F, Giovannucci EL. Possible role of diet in cancer: Systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev*. 2017; 75: 405–419.
- Wei P, Liu M, Chen Y, Chen DC. Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women. *Asian Pac J Trop Med*. 2012; 5: 243–248.
- Benkhedda K, Boudraoui C, Sinclair SE, Marles RJ, Xiao CW, Underhill L. Food Risk Analysis Communication. Issued by health Canada's food directorate. Health Canada's proposal to accept a health claim about soy products and cholesterol lowering. *Int Food Risk Anal J*. 2014; 4: 1–12.
- Rada G, Caputo D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD004923.
- Wuttke W, Seidlová-Wuttke D. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) is a non-estrogenic alternative to hormone replacement therapy. *Clinical Phytoscience*. 2015; 1: 12.
- Johnson A, Roberts L, Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evid Based Integr Med*. 2019; 24: 2515690X19829380.
- Hsu CC, Kuo HC, Chang SY, Wu TC, Huang KE. The assessment of efficacy of *Dioscorea alata* for menopausal symptom treatment in Taiwanese women. *Climacteric*. 2011; 14: 132–139.
- Taylor M. Complementary and alternative approaches to menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44: 619–648.
- Van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med* 2013; 79 (7): 562–575.
- Nosrati N, Bakovic M, Pallyath G. Molecular Mechanisms and Pathways as Targets for Cancer Prevention and Progression with Dietary Compounds. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (10): 2050.
- Степанян Л. В., Цуригова З. А., Синчихин С. П. Климактерический синдром в сочетании с другими патологическими состояниями. *Наука и Мир* 2014; 9 (13): 143–145.
- Татарова Н. А., Айрапетян М. С., Жигалова Е. В. Стартовая терапия климактерического синдрома переходного менопаузального периода. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017; 25 (2): 98–103.
- Iorga A, Cunningham CM, Moazeni Sh, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017; 8: 33.
- Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem. Mol Biol* 2014; 142: 115–120.
- Балан В. Е., Рафаэлян И. В., Левкович Е. А., Орлова С. А., Григорьева Д. В. Особенности длительного применения фитоэстрогенов для лечения пациенток с климактерическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013; 13 (5): 58–62.
- Megna BW, Camey PR, Nukaya M, Geiger P, Kennedy GD. Indole-3-Carbinol Induces Tumor Cell Death: Function Follows Form. *J Surg Res*. 2016; 204 (1): 47–54.
- Tokede OA, Onabanjo TA, Yansane A, Gaziano JM, Djousse L. Soy products and serum lipids: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2015; 114: 831–843.
- Bitto A, Polito F, Afferitano M, et al. Genistein aglycone does not affect thyroid function: Results from a three-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 3067–3072.
- Squadrito F, Marini H, Bitto A, et al. Genistein in the metabolic syndrome: Results of a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 3366–3374.
- De Gregorio C, Marini H, Alibrandi A, et al. Genistein Supplementation and Cardiac Function in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome: Results from a Pilot Strain-Echo Study. *Nutrients* 2017; 9: 584.

Для цитирования: Кузнецова И. В., Войченко Н. А., Кириллова М. Ю. Качество жизни и кардиоваскулярный риск у женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы. *Медицинский алфавит*. 2020; (4): 39–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-39-35>

For citation: Kuznetsova I. V., Voichenko N. A., Kirillova M. Yu. Quality of life and cardiovascular risk in women during menopausal transition and postmenopause. *Medical alphabet*. 2020; (4): 39–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-39-35>

