

Результаты исследования влияния фитогормонов экстракта цимицифуги на структурно-функциональные показатели кожи в перименопаузе, менопаузе и постменопаузе

Я.А.Юцковская^{✉1}, А.С.Суханова²

¹«Клиника профессора Юцковской». 105118, Россия, Москва, пр-т Буденного, д. 26, корп. 1;

²ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Представлены результаты изучения эффективности и безопасности совместного применения лекарственного средства Ци-Клим (производитель фармацевтическая компания «Эвалар», Россия) и косметического средства Ци-Клим, содержащих экстракт цимицифуги, с целью коррекции структурно-функциональных изменений кожи у женщин в периоде перименопаузы, менопаузы и постменопаузы.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 15 женщин в возрасте от 41 до 56 лет, имевшие какие-либо признаки климактерического синдрома. Проводилось исследование морфофункциональных характеристик кожи (в том числе измерение толщины дермы и эпидермиса с помощью ультразвука, характеристика структуры, влажности, эластичности и внешнего вида кожи), а также оценка качества жизни с помощью опросника SF-36. Лекарственное средство Ци-Клим назначалось по 1 таблетке 2 раза в сутки внутрь во время приема пищи в течение 12 мес, крем Ци-Клим рекомендовалось наносить на кожу лица по 1 мл 2 раза в день ежедневно в течение 12 мес. Повторные осмотры проводились ежемесячно, оценка морфофункциональных характеристик кожи – через 6 и 12 мес.

Результаты. Через 6 и 12 мес у пациенток отмечались значимое уменьшение толщины эпидермиса и увеличение толщины дермы, повышение увлажненности и эластичности кожи. Улучшались внешние характеристики кожи и как результат – качество жизни женщин.

Вывод. Совместное применение лекарственного средства Ци-Клим и косметического средства Ци-Клим на основе растительного сырья – высокоэффективно, отличается безопасностью и хорошей переносимостью, позволяет добиться хорошего результата в лечении инволюционных изменений кожи, улучшает психоэмоциональное состояние и качество жизни женщин.

Ключевые слова: климактерический синдром, кожа, цимицифуга, фитогормоны, лекарственное средство Ци-Клим.

[✉]yutskovskaya@yandex.ru

Для цитирования: Юцковская Я.А., Суханова А.С. Результаты исследования влияния фитогормонов экстракта цимицифуги на структурно-функциональные показатели кожи в перименопаузе, менопаузе и постменопаузе. Гинекология. 2015; 17 (6): 4–10.

The results of the research on cimicifuga extract impact in systematic and local use on structural and functional skin rates in perimenopause, menopause and postmenopause

Ya.A.Yutskovskaya^{✉1}, A.S.Sukhanova²

¹Clinic professor Yutskovskaya. 105118, Russian Federation, Moscow, pr-t Budennogo, d. 26, korp. 1;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Results of studying of efficiency and safety of the combination of medicine Ci-Clim and cosmetic product Ci-Clim (JSC EVALAR, Russia), containing extract of cimicifuga racemosa, for the purpose of correction of structural and functional changes of skin of women in the perimenopausal, menopausal and postmenopausal period are presented.

Materials and methods. Under supervision there were 15 women aged from 41 till 56 years, who had any signs of a climacteric syndrome. Research of the morphologic and functional skin characteristics (including measurement of thickness of derma and epidermis by means of ultrasound, the characteristic of structure, humidity, elasticity and visual appearance of skin), and also an assessment of quality of life by means of SF-36 questionnaire was conducted. Patients were treated with combination of medicine Ci-Clim 1 tablet 2 times per day during meal within 12 months, and cosmetic product Ci-Clim on the face (1 ml 2 times a day) daily within 12 months. Repeated visits were performed monthly, an assessment of the morphological and functional properties of the skin were done at 6 and 12 months.

Results. Significant reduction of thickness of epidermis and increase in thickness of derma, and also increase of skin humidity and elasticity were noted at 6 and 12 months. Visual characteristics of skin improved. Quality of life of postmenopausal women improved as well as the skin characteristics.

Conclusion. Application of the combination of medicine Ci-Clim and cosmetic product Ci-Clim, containing herbal extracts is highly effective, safe and well tolerated drug that allows to achieve effect in treatment of involutional changes of skin, improving an emotional state and quality of life of women.

Key words: Ci-Clim, climacteric syndrome, skin, cimicifuga, phytoestrogens.

[✉]yutskovskaya@yandex.ru

For citation: Yutskovskaya Ya.A., Sukhanova A.S. The results of the research on cimicifuga extract impact in systematic and local use on structural and functional skin rates in perimenopause, menopause and postmenopause. Gynecology. 2015; 17 (6): 4–10.

Кожа человека обеспечивает защиту от внедрения вирусов и бактерий, физических и химических агрессивных факторов внешней среды, предохраняет от потери влаги и тепла и выполняет ряд других жизненно важных функций. Кожа состоит из трех слоев: эпидермис, дерма и подкожно-жировая клетчатка. Эпидермис – тонкий наружный слой, непосредственно контактирующий с внешней средой. Дерма – основа кожи, содержит кровеносные и лимфатические сосуды, нервы, обеспечивающие кровоснабжение всех слоев кожи. Волокна (коллагеновые, эластиновые) соединительной ткани дермы, составляющие 80% ее сухой массы, обеспечивают, с одной стороны, ее прочность, с другой – упругость и эластичность. Помимо сети коллагеновых и эластиновых волокон дерма содержит

клеточные элементы и основное вещество, представленное гликозаминогликанами, в том числе влияющими на степень гидратации кожи [1].

Старение кожи – естественный возрастной процесс. К факторам, ускоряющим дегенеративные процессы в тканях кожи, относятся помимо возраста перенесенные и сопутствующие заболевания, наследственность, воздействие ультрафиолета и инфракрасного излучения, образ жизни (диета, курение, употребление алкоголя, лекарственных препаратов), эндокринные дисфункции (нарушение гормонального фона, в том числе изменение уровня половых гормонов, гормонов щитовидной железы) и даже гравитация [2]. В процессе старения значительно замедляется обновление эпидермиса, уменьшается продукция пота и кож-

ного сала, снижаются иммунная, барьерная и сенсорная функции кожи, ухудшается заживление ран, реактивность сосудов, падает продукция витамина D [3].

Важную роль в прогрессировании морфофункциональных изменений кожи, лежащих в основе ее старения, играет падение продукции эстрогенов у женщин в климактерическом периоде. Следствием этого являются снижение содержания коллагена и воды в коже, секреции кожного сала, эластичности, а также проявления гиперандрогении (в том числе избыточный рост волос на лице) [4]. Известна тесная зависимость между дефицитом эстрогенов и снижением содержания и нарушением структуры коллагена кожи [4–7]. В течение первых 15 лет постменопаузы происходит ежегодное снижение содержания коллагена в коже на 2,5%, этот процесс идет параллельно со снижением минеральной плотности костей [8]. У женщин с ранней менопаузой наблюдаются и дегенеративные изменения эластиновых волокон дермы [9].

Снижение содержания коллагена в коже можно предотвратить назначением эстрогенов [4, 7]. Показано повышение уровня коллагена при лечении топическими эстрогенами, а также после их назначения внутрь и подкожно [10–12]. Эстрогены могут увеличивать количество и толщину эластиновых волокон [13], повышать уровень гиалуроновой кислоты и мукополисахаридов, что приводит к уменьшению сухости кожи и нормализации ее толщины [14], способствовать увеличению слоя липидов на поверхности кожи [15]. За счет указанных механизмов терапия эстрогенами препятствует свойственному для старения истончению кожи [16], развитию морщин [17–19], повышает кровоснабжение кожи [20, 21]. Улучшение внешнего вида и свойств кожи на фоне терапии эстрогенами повышает самооценку и сексуальность женщин [1]. Таким образом, заместительная гормональная терапия (ЗГТ) в перименопаузе – один из наиболее эффективных методов не только профилактики и лечения общих климактерических симптомов, но и улучшения функции кожи и качества жизни женщин [4, 22–24].

Софи Лорен писала: «Зрелость тоже по-своему хороша, но совершенно иначе, чем молодость, и поэтому требует к себе иного подхода. Ей нужны забота и внимание, зато она изысканней, богаче и сложнее, нежели нетронутая свежесть юности» [25]. Любая женщина хочет оставаться привлекательной как можно дольше, поэтому неудивительно, что рынок средств против старения кожи растет даже в условиях кризиса. По оценкам экспертов в 2005 г. в США на средства по уходу за кожей с антивозрастным эффектом покупатели потратили 664 млн дол. США, а с 2001 по 2005 г. этот рынок вырос на 33% [1]. По данным маркетингового исследования BVC, в 2018 г. оборот глобального рынка продуктов и услуг против старения составит 345,8 млрд дол. США [26]. Таким образом, существует очевидный спрос на новые лекарственные препараты, замедляющие процессы старения кожи. Альтернативой ЗГТ является применение фитоэстрогенов – препаратов растительного происхождения с эстрогеноподобным действием, но лишенных большого количества побочных эффектов, свойственных эстрогенам. В связи с этим особую актуальность приобретает изучение влияния на психоэмоциональный фон и морфофункциональные показатели кожи препаратов на основе фитоэстрогенов и растительных средств с эстрогеноподобным действием, в частности, на основе экстракта цимицифуги, а также оценка их клинической эффективности.

Цимицифуга – растение родом из Северной Америки, ее корневище традиционно использовалось в качестве лекарственного средства индейскими племенами (пеноскот, виннебаго, дакота) для лечения кашля, простуды, запоров, слабости, патологии суставов, а также усиления лактации. С 1832 г. настойка корневищ цимицифуги стала применяться для лечения дисменореи, а также боли и воспаления, связанных с эндометриозом [27]. Более 100 лет (с 1840 по 1946 г.) жидкий экстракт цимицифуги входил в национальный формуляр США. В настоящее время препараты на основе цимицифуги используются во всем мире для лечения менопаузальных симптомов [28].

Целью исследования явилась оценка влияния совместного применения лекарственного средства Ци-Клим и косметического средства Ци-Клим, содержащих экстракт цимицифуги, на структурно-функциональные показатели кожи женщин в периодах перименопаузы, менопаузы и постменопаузы при системном и местном применении, а также качества жизни до и после лечения и возможного влияния терапии на вазомоторную симптоматику климактерического синдрома.

Задачи: определить качественные и количественные изменения основных параметров кожи на основании изучения показателей pH, увлажненности, эластичности, ультразвукового сканирования и фотодокументирования, а также оценить удобство применения и степень удовлетворенности пациенток результатами терапии.

Материалы и методы

На базе Клиники профессора Юцковской (Москва) в период с января по декабрь 2014 г. (12 мес) под наблюдением находились 15 женщин в возрасте от 41 до 56 лет (средний возраст $47 \pm 4,4$ года), имеющие те или иные признаки климактерического синдрома. Всем пациенткам назначалось лекарственное средство Ци-Клим по 1 таблетке 2 раза в сутки внутрь во время приема пищи в течение 12 мес, а также косметическое средство Ци-Клим – наружно на область лица по 1 мл 2 раза в день ежедневно в течение 12 мес. В рамках настоящего исследования проводились ежемесячные визиты, предусматривающие следующие процедуры: сбор жалоб и мнения пациентки о динамике климактерических симптомов, оценка общего состояния, осмотр косметологом с визуальной оценкой кожи лица, количественные характеристики кожи (увлажненность, жирность, эластичность, pH, биологический возраст по отношению к возрастному диапазону). На визите включения, визитах через 6 и 12 мес помимо указанных процедур проводились фотодокументирование, ультразвуковое исследование кожи с оценкой количественных параметров (толщина эпидермиса и дермы), а также структуры эпидермиса и дермы (расположение волокон, дифференцировка эпидермиса и дермы, железы, сосуды), осмотр гинекологом с оценкой тяжести течения климактерического синдрома по шкале Купермана. Помимо этого для оценки влияния проводимого лечения на качество жизни пациентки на скрининговом визите, а также через 6 и 12 мес заполняли опросник SF-36. Для оценки качественных и количественных показателей кожи использовались аппарат «Soft Plus Callegari S.P.A.» (Италия), метод ультразвукового дерматосканирования с помощью портативного высокочастотного прибора «DUB – Digital Ultraschall Bildsystem-trpm» и «ПО DUB-SkinScanver.3.2» (Германия), а для визуальной оценки состояния кожи применялся метод фотоанализа на аппарате «Reveal Imager» (США).

Статистический анализ проводился с использованием статистической программы Stata 13. Нормальность распределения признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При описании нормально распределенных переменных указывалось среднее и стандартное отклонение ($M \pm s$), переменные с отличным от нормального распределением описывались с указанием медианы и интерквартильного размаха [Me (25%; 75%)]. Сравнение переменных в динамике для нормально распределенных количественных признаков проводилось с использованием t-критерия для зависимых выборок, динамика переменных с распределением, отличным от нормального, оценивалась с помощью критерия Вилкоксона.

Результаты

Все 15 женщин прошли полный курс запланированного приема лекарственного средства Ци-Клим и косметического средства Ци-Клим наружного применения. За время исследования не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления, что подтверждает хорошую переносимость совместного применения лекарственного средства Ци-Клим и косметического средства Ци-Клим. При анализе фотографий пациенток до лечения и после 6 и 12 мес во всех случаях отмечались улучшение текстуры кожи, ее цвета, уменьшение видимого шелушения.

Увлажненность и эластичность кожи в динамике на фоне совместного применения лекарственного средства Ци-Клим и косметического средства Ци-Клим (M±s)						
Показатель	Исходно	6-й месяц	p	6-й месяц	12-й месяц	p
Эластичность	38±6	40,2±4,7	0,000618	40,2±4,7	41,9±4,7	0,025
Увлажненность	52,3±19,8	61,1±16,5	0,000012	61,1±16,5	64,5±15	0,000031

Рис. 1. Динамика толщины эпидермиса на фоне совместного применения лекарственного средства Ци-Клим и косметического средства Ци-Клим.

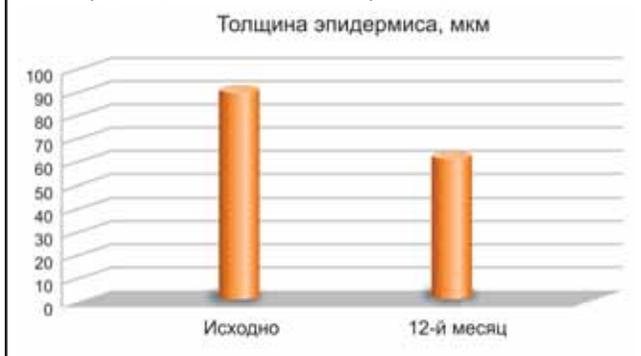


Рис. 2. Динамика толщины дермы на фоне совместного применения лекарственного средства Ци-Клим и косметического средства Ци-Клим.

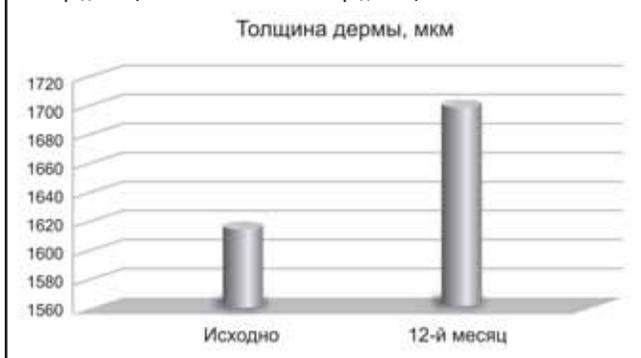
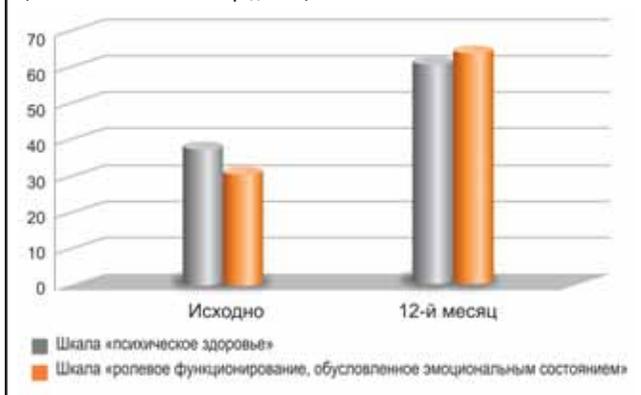


Рис. 3. Динамика качества жизни при оценке по шкалам «психическое здоровье» и «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» опросника SF-36 на фоне совместного применения лекарственного средства Ци-Клим и косметического средства Ци-Клим.



Визуально оцениваемые результаты подтверждаются изменениями объективных параметров, характеризующих состояние кожи. Так, уже к 6-му месяцу достоверно улучшились эластические свойства кожи (от 38±6 у.е. исходно, что является нижней границей нормы этого показателя для данной возрастной группы, до 40,2±4,7 у.е.; $p < 0,05$). Продолжение терапии в течение еще полугодия привело к дальнейшему повышению эластичности (41,9±4,7 у.е. к 12-му месяцу; $p < 0,05$). Степень гидратации кожи на фоне совместного применения лекарственного средства Ци-Клим и косметического средства Ци-Клим значимо увеличилась к 6-му месяцу (от 52,3±19,8 до 61,1±16,5 у.е.; $p < 0,05$) и в еще большей степени – к 12-му

(64,5±15 у.е., $p < 0,05$); см. таблицу. У 86,6% женщин нормализовался рН до 4,5–5,5.

Позитивные сдвиги наблюдались и при морфометрическом анализе. Толщина эпидермиса (рис. 1) уменьшилась с 95 (92,4–97,4) мкм исходно до 71,4 (67,5–78,4) мкм к 6-му месяцу ($p = 0,012$) и 66,5 (64,7–70,8) мкм – к 12-му ($p = 0,01$), при этом распространение экосигнала стало более равномерным. У всех пациенток с плохо видимой границей эпидермиса и дермы дифференцировка к 6 и 12-му месяцам лечения стала четкой.

Толщина дермы (рис. 2) повысилась к 12-му месяцу до 1707,7 (1677,9–1783,5) мкм ($p = 0,000982$). Вследствие синтеза основных белков межклеточного матрикса экзогенность дермы повысилась.

При оценке психоэмоциональной сферы по международному опроснику SF-36 в процессе проводимой терапии было отмечено улучшение показателей по шкале «психическое здоровье» [базально 40 (40–48) баллов, в конце курса лечения 64 (62–74) балла; $p < 0,05$] и «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» [базально 33 (33–50) баллов, через год терапии 67 (50–67) баллов; $p < 0,05$]. Наглядно указанные изменения представлены на рис. 3.

Анализ данных по шкале Купермана показал, что у всех женщин с исходно среднетяжелым или тяжелым течением климактерического синдрома ($n = 6$) произошло уменьшение его тяжести и, как следствие, улучшение качества жизни пациенток. Участницы исследования отмечали уменьшение частоты приливов, нормализацию сна, улучшение настроения.

Удовлетворенность лечением отметили подавляющее большинство женщин (13 из 15, или 86,6%). Из них 80% выразили желание рекомендовать аналогичную терапию родным и знакомым.

Обсуждение

Знание физиологии и патологии менопаузального перехода и периода менопаузы, а также возможных методов коррекции негативных последствий возрастных изменений становится особенно актуальным в свете глобальной демографической ситуации в XXI в. В соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения, средняя ожидаемая продолжительность жизни женщин в развитых странах составляет приблизительно 80 лет. Даже в развивающихся странах, таких как Гватемала и Коста-Рика, этот показатель составляет 69 и 70 лет соответственно, а в России он по прогнозам к 2020 г. будет равен 77,3 года [29]. Учитывая, что средний возраст наступления менопаузы в США составляет 52 года, в странах Центральной Америки – 42–44 года, на постменопаузу у большинства женщин приходится больше 1/3 жизни. По данным статистики, к 2030 г. во всем мире будет приблизительно 1,2 млрд женщин в постменопаузальном периоде. Приведенные данные подчеркивают необходимость поиска средств, повышающих качество жизни женщин в постменопаузе [28].

Менопаузальная гормональная терапия является стандартом лечения климактерического синдрома, особенно средней и тяжелой степени. В то же время к ЗГТ имеется ряд противопоказаний, для нее характерны побочные эффекты, среди которых наиболее опасно повышение риска тромбообразования, развития онкологических заболеваний. В соответствии с действующими современными клиническими рекомендациями, при наличии у пациентки легкого или умеренно выраженного климактерического синдрома, абсолютном противопоказании гормональной терапии или вызываемых ею побочных эффектах, наличии онкологических заболеваний половых органов в анамнезе, высоком риске рака молочных желез либо отказе пациентки от гормонотерапии целесообразно применение в качестве альтернативы ЗГТ лекарственных

средств растительного происхождения на основе экстракта цимицифуги [23].

Как средство облегчения климакса экстракт цимицифуги используется более 100 лет. Препараты цимицифуги сертифицированы в Германии, США, России для лечения климактерических нейровегетативных симптомов. Клинические исследования демонстрируют эффективность экстракта этого растения в уменьшении частоты и силы приливов, снижении потливости, нормализации сердечного ритма, уменьшении степени тревоги и депрессии, нормализации настроения, улучшении метаболизма костной ткани. Отмечены положительные эффекты экстракта цимицифуги в отношении не только вазомоторных жалоб, но и маркеров костного метаболизма [28, 30].

W.Stoll и соавт. провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности сухого экстракта цимицифуги, стандартизованного по содержанию тритерпенов (1 г на 20 г экстракта), в сравнении с конъюгированными эстрогенами в отношении купирования климактерических симптомов и атрофии влагалища [31]. В исследовании включили 18 женщин в возрасте от 45 до 58 лет, которые получали либо плацебо, либо экстракт цимицифуги в дозе 8 мг (соответствует 48–140 мг сухого сырья), либо конъюгированные эстрогены в дозе 0,625 мг/сут в течение 3 мес. К концу периода лечения во всех 3 группах отмечалось уменьшение выраженности климактерических симптомов, однако значимые результаты были достигнуты в группе лечения экстрактом цимицифуги, что проявилось в снижении индекса Купермана с 34 до 14 ($p < 0,0001$) и свидетельствовало о купировании вазомоторных симптомов, а также в уменьшении уровня тревожности по шкале Гамильтона. Кроме того, на фоне лечения экстрактом цимицифуги выявлено улучшение пролиферации влагалищного эпителия, что объясняется эстрогеноподобным действием экстракта.

Влияние такого же экстракта цимицифуги на течение климактерического синдрома оценивалось в исследовании E.Lehmann-Willenbrock и соавт. [32]. В это рандомизированное сравнительное исследование вошли 16 женщин моложе 40 лет, у которых менопауза была индуцирована гистерэктомией с сохранением одного яичника. Больных распределяли в одну из следующих групп лечения: эстриол в дозе 1 мг/сут, конъюгированные эстрогены (1,25 мг/сут), комбинированная терапия эстроген/прогестаген (эстрадиол 2 мг/норэтистерона ацетат 1 мг) или экстракт цимицифуги 8 мг/сут в течение 6 мес. Эффективность (динамика модифицированного индекса Купермана, уровней фолликулостимулирующего – ФСГ и лютеинизирующего – ЛГ гормонов) оценивали через 4, 8, 12 и 24 нед. Во всех группах отмечалось статистически значимое снижение тяжести климактерических симптомов. Комбинация эстроген/прогестаген или монотерапия конъюгированными эстрогенами оказывала несколько больший эффект, чем экстракт цимицифуги, однако различие не достигало статистической достоверности. Сывороточные уровни ФСГ и ЛГ оставались неизменными на протяжении всего исследования.

Оценка эффективности спиртового экстракта цимицифуги в лечении климактерического синдрома проводилась в исследовании G.Warnecke [33]. Женщинам в возрасте 40–60 лет ($n=60$) назначался один из вариантов терапии: 80 капель 60% спиртового экстракта цимицифуги, 0,625 мг конъюгированного эстрогена или диазепам 2 мг в течение 12 нед. Во всех 3 группах к концу периода лечения отмечались снижение выраженности климактерических симптомов (приливы жара, потливость, невротические реакции, головные боли, ощущение сердцебиения) при оценке по индексу Купермана, уменьшение тревожности (шкала Гамильтона) и симптомов депрессии (шкала самооценки депрессии). Кроме того, в группах лечения экстрактом цимицифуги и конъюгированным эстрогеном уменьшалась выраженность атрофии эпителия влагалища. При этом лечение экстрактом цимицифуги сопровождалось наиболее выраженными положительными сдвигами в состоянии больных.

E.Liske и соавт. изучали эффективность двух разных дозировок экстракта цимицифуги. Женщины в периоде пери- и

постменопаузы были разделены на 2 группы: прием препарата в дозе 39 или 127 мг/сут в течение 6 мес [34]. Снижение индекса Купермана происходило в равной степени в обеих группах уже через 2 нед лечения. К концу 6-го месяца терапии подавляющее большинство женщин (около 90% в обеих группах) ответили на терапию (индекс Купермана 15 и менее). Не наблюдалось изменения уровней ЛГ, ФСГ, связывающего половые гормоны глобулина, пролактина, эстрадиола, также не менялись цитологические характеристики влагалищного эпителия.

Имеются сообщения и о неконтролируемых исследованиях. Так, назначение экстракта цимицифуги в дозе 80 мг/сут в течение 12 нед женщинам ($n=36$) с климактерическими симптомами приводило к значимому снижению индекса Купермана, также достоверно уменьшалась тяжесть симптомов при оценке по шкале Clinical Global Impressions Scale [35]. В другое открытое исследование вошли 50 женщин, ранее по поводу климактерических расстройств получавшие внутримышечные инъекции эстрадиола валерата 4 мг + прастерона энантата 200 мг каждые 4–6 нед. Они были переведены на прием экстракта цимицифуги 80 мг/сут в течение 6 мес. У 41 пациентки результаты лечения были расценены как хорошие или очень хорошие. Неожиданность в продолжении инъекций отпала у 28 (56%) женщин, у 21 (44%) снизилась потребность в инъекциях до 1 раза в 6 мес, достоверное снижение индекса Купермана менее 15 также свидетельствовало об успехе терапии [36].

J.Chen и соавт. назначали экстракт цимицифуги по 20 мг 2 раза в сутки ($n=56$) либо тиболон (эстроген-гестагенный препарат) в дозе 2,5 мг ежедневно в течение 3 мес для коррекции менопаузальных расстройств больным, получавшим лечение гонадотропин-рилизинг-гормоном после оперативного лечения по поводу эндометриоза. Экстракт цимицифуги показал равную тиболону эффективность при значительно меньшем количестве побочных эффектов [37]. Экстракт цимицифуги при комбинации с пароксетином уменьшает выраженность постменопаузальной депрессии и количество побочных эффектов антидепрессанта [38]. В последние годы проведено большое количество исследований, подтвердивших ранее полученные данные об эффективности и безопасности применения экстракта цимицифуги для лечения перименопаузальных расстройств [39–41].

Интересно, что, несмотря на эстрогеноподобное действие, цимицифуга не снижает уровень ФСГ, за счет чего сохраняется естественная стимуляция яичников женщины и поддерживается выработка собственных эстрогенов [42, 43]. Долгое время считалось, что компоненты экстракта цимицифуги стимулируют рецепторы эстрогенов [44], однако недавно полученные данные позволяют утверждать, что механизм действия цимицифуги может быть связан с воздействием на дофаминовые, серотониновые [45], а также опиатные [46] рецепторы.

Медицинская литература богата публикациями, посвященными проблеме лечения климактерических расстройств фитозэстрогенами, проведено множество клинических исследований, в том числе в России, в которых показана эффективность данных препаратов [47, 48]. Опубликованы большие обзоры на тему клинического применения фитозэстрогенов для предупреждения и купирования менопаузальных симптомов [49, 50]. В данных обзорах постулируются безопасность и положительные результаты лечения фитозэстрогенами. В то же время специальных исследований, посвященных влиянию этих препаратов на состояние кожи, относительно немного.

Лекарственное средство Ци-Клим содержит обладающий эстрогеноподобным действием сухой экстракт цимицифуги с содержанием суммы тритерпеновых сапонинов, в пересчете на безводный эсцин не менее 2,5% – 20 мг [51]. В нашем исследовании совместное применение лекарственного средства Ци-Клим (по 1 таблетке 2 раза в сутки, т.е. 40 мг/сут) и косметического средства Ци-Клим у женщин в перименопаузальном, менопаузальном и постменопаузальном периодах сопровождалось визуальным улучшением состояния кожи, позитивными морфологическими и функциональными изменениями. Уменьшалась толщина эпи-

дермиса, в то время как толщина дермы увеличивалась, что может объясняться повышением содержания коллагеновых, эластиновых волокон и основного вещества. Это предположение подтверждается тем, что после 6-месячного и годового курса терапии увеличивались гидратация и эластичность кожи. Также отмечалось улучшение качества жизни пациенток за счет уменьшения выраженности характерных для климакса расстройств. Бесспорным преимуществом совместного применения лекарственного средства Ци-Клим и косметического средства Ци-Клим является их безопасность. В течение года ни у одной из 15 женщин не отмечалось побочных эффектов.

В I фазе исследования М. Ehrlich и соавт. [52] 12 пациенток с морщинами лица были рандомизированы на применение крема, содержащего экстракт цимицифуги, на левую или правую половину лица и комбинированного крема, содержащего тот же экстракт с L-аскорбиновой кислотой, – на противоположную половину лица 2 раза в день в течение 3 мес. Во II фазе исследования 20 женщин рандомизировали на применение крема с экстрактом цимицифуги на левую или правую половину лица и «питательный восстанавливающий ткани комплекс», содержащий разнообразные ростовые факторы (фактор роста эндотелия сосудов, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста гепатоцитов, интерлейкин-6 и 8, трансформирующий фактор роста β), – на противоположную сторону лица 2 раза в день в течение 3 мес. Оценка результатов проводилась по цифровым фотографиям, «заслепленным» врачом-исследователем, также участниц просили высказать мнение о динамике состояния кожи в конце исследования по сравнению с его началом. Все три состава кремов переносились удовлетворительно. По оценке врачей, на стороне лица, на которую наносился крем, содержащий экстракт цимицифуги, отмечалось уменьшение выраженности морщин по специально разработанной шкале на 21,7%. Так же, как в нашем исследовании, большинство участниц исследования остались довольны применением крема с экстрактом цимицифуги. По самооценке пациенток состояние кожи при использовании такого крема улучшилось в 18 случаях, при этом больше предпочитали крем с экстрактом цимицифуги крему с ростовыми факторами.

Выводы

Совместное применение лекарственного средства Ци-Клим и косметического средства Ци-Клим, содержащих экстракт цимицифуги, для коррекции климактерических расстройств и возрастных изменений кожи является высокоэффективной альтернативой в лечении менопаузального старения, отличается безопасностью и хорошей переносимостью. Такой метод терапии позволяет добиться эффекта в лечении инволюционных изменений кожи, устраняя вазомоторные расстройства и улучшая качество жизни женщин.

Литература/References

1. Calleja-Agius J, Muscat-Baron Y, Brincat MP. Skin ageing. *Menopause Int.* 2007; 13 (2): 60–4.
2. Brincat MP. *Hormone Replacement Therapy and the Skin.* Lancaster: Parthenon, 2001.
3. Hall GK, Phillips TJ. *Skin and hormone therapy.* *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47: 437–49.
4. Brincat MP, Baron YM, Galea R. *Estrogens and the skin.* *Climacteric* 2005; 8 (2): 110–23.
5. Brincat M, Moniz CF, Kaban S et al. *Decline in skin collagen content and metacarpal index after the menopause and its prevention with sex hormone replacement.* *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94 (2): 126–9.
6. Castelo-Branco C, Duran M, González-Merlo J. *Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy.* *Maturitas* 1992; 15 (2): 113–9.
7. Shah MG, Maibach HI. *Estrogen and skin. An overview.* *Am J Clin Dermatol* 2001; 2 (3): 143–50.
8. Shuster S. *Osteoporosis, a unitary hypothesis of collagen loss in skin and bone.* *Med Hypotheses* 2005; 65 (3): 426–32.
9. Bologna JL, Braverman LM, Rousseau ME, Sarrel PM. *Skin changes in menopause.* *Maturitas* 1989; 11 (4): 295–304.
10. Savvas M, Bishop J, Laurent G et al. *Type III collagen content in the skin of postmenopausal women receiving oestradiol and testosterone implants.* *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100 (2): 154–6.

11. Schmidt JB, Binder M, Demschik G et al. *Treatment of skin aging with topical estrogens.* *Int J Dermatol* 1996; 35 (9): 669–74.
12. Varila E, Rantala I, Oikarinen A et al. *The effect of topical oestradiol on skin collagen of postmenopausal women.* *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102 (12): 985–9.
13. Punnonen R, Vaajalabti P, Teisala K. *Local oestriol treatment improves the structure of elastic fibers in the skin of postmenopausal women.* *Ann Chir Gynaecol Suppl* 1987; 202: 39–41.
14. Waller JM, Maibach HI. *Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and structure.* *Skin Res Technol* 2006; 12 (3): 145–54.
15. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO et al. *The influence of hormone replacement therapy on skin ageing: a pilot study.* *Maturitas* 2001; 39 (1): 43–55.
16. Mabeux R, Naud F, Rioux M et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness.* *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170 (2): 642–9.
17. Sumino H, Ichikawa S, Abe M et al. *Effects of aging, menopause, and hormone replacement therapy on forearm skin elasticity in women.* *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 (6): 945–9.
18. Piérard GE, Letawe C, Dowlati A, Piérard-Franchimont C. *Effect of hormone replacement therapy for menopause on the mechanical properties of skin.* *J Am Geriatr Soc* 1995; 43 (6): 662–5.
19. Castelo-Branco C, Figueras F, de Osaba MJM, Vanrell JA. *Facial wrinkling in postmenopausal women. Effects of smoking status and hormone replacement therapy.* *Maturitas* 1998; 29 (1): 75–86.
20. Haenggi W, Linder HR, Birkhaeuser MH, Schneider H. *Microscopic findings of the nail-fold capillaries – dependence on menopausal status and hormone replacement therapy.* *Maturitas* 1992; 22 (1): 37–46.
21. Arora S, Veves A, Caballero AE et al. *Estrogen improves endothelial function.* *J Vasc Surg* 1998; 27 (6): 1141–6; discussion 1147.
22. Nair PA. *Dermatosis associated with menopause.* *J Midlife Health* 2014; 5 (4): 168–75.
23. *Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология.* Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих. Изд. 4-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / *Klinicheskie rekomendacii. Akusherstvo i ginekologija.* Pod red. V.N.Serova, G.T.Subib. Izd. 4-e, pererab. i dop. M.: GJeOTAR-Media, 2014. [in Russian]
24. Wines N, Willsted E. *Menopause and the skin.* *Australas J Dermatol* 2001; 42 (3): 149–8; quiz. 159.
25. Лорен С. *Женщины и красота.* М.: Вагрийс, 2001. / Loren S. *Zben-schbiny i krasota.* M.: Vagrius, 2001. [in Russian]
26. *Antiaging Products and Services: The Global Market.* BCC Research, 2013 – 164 pages. Интернет-ресурс <http://www.bccresearch.com/market-research/healthcare/antiaging-products-services-blc060b.html>. Дата обращения 21.06.2015. / *Antiaging Products and Services: The Global Market.* BCC Research, 2013 – 164 pages. Internet resource <http://www.bccresearch.com/market-research/healthcare/antiaging-products-services-blc060b.html>. Date accessed 21 Jun 2015. [in Russian]
27. Foster S. *Black cohosh: Cimicifuga racemosa: a literature review.* *Herbalgram.* 1999; 45: 35–49.
28. Mabady GB. *Black cohosh (Actaea/Cimicifuga racemosa): review of the clinical data for safety and efficacy in menopausal symptoms.* *Treat Endocrinol* 2005; 4 (3): 177–84.
29. Грицук М. *50 плюс новая жизнь.* «Российская газета» – Федеральный вып. №5622 (246) Интернет-ресурс <http://www.rg.ru/2011/11/02/trud.html>. Дата обращения 21.06.2015. / Gricjuk M. *50 plus novaja zbizn'.* "Rossijskaja gazeta" – Federal'nyj vyp. №5622 (246) Internet-resource <http://www.rg.ru/2011/11/02/trud.html>. Date accessed 21 Jun 2015. [in Russian]
30. García-Pérez MA, Phineda B, Hermenegildo C et al. *Isopropanolic Cimicifuga racemosa is favorable on bone markers but neutral on an osteoblastic cell line.* *Fertil Steril.* 2009; 91 (Suppl. 4): 1347–50.
31. Stoll W. *Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches Vaginalepithel: Doppelblind-versuch Cimicifuga vs. Oestrogenpräparat.* *Therapeutikon* 1987; 1: 23–31.
32. Lebmann-Willenbrock E, Riedel HH. *Clinical and endocrinologic studies of the treatment of ovarian insufficiency manifestations following hysterectomy with intact adnexa.* *Zentralbl Gynakol* 1988; 110 (10): 611–8.
33. Warnecke G. *Influencing menopausal symptoms with a phytotherapeutic agent.* *Med Welt* 1985; 36: 871–4.
34. Liske E, Hänggi W, Henneicke-von Zepelin HH et al. *Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (Cimicifugae racemosa rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect.* *J Womens Health Gen Based Med* 2002; 11 (2): 163–74.

35. Daiber W. Klimakterische beschwerden: ohne hormone zum erfolg. *Ärztliche Praxis* 1983; 35: 1946–7.
36. Petbö A. Klimakterische beschwerden: umstellung einer hormonbehandlung auf ein pflanzliches gynäkologikum möglich? *Ärztliche Praxis* 1987; 38: 1551–3
37. Chen J, Gao H, Li Q et al. Efficacy and safety of remifemin on perimenopausal symptoms induced by post-operative GnRH-a therapy for endometriosis: a randomized study versus tibolone. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013; 93 (8): 600–2.
38. Huang YX, Song L, Zhang X et al. Clinical study of combined treatment of remifemin and paroxetine for perimenopausal depression. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013; 93 (8): 600–2.
39. Juliá Mollá MD, García-Sánchez Y, Romeu Sarri A et al. Cimicifuga racemosa treatment and health related quality of life in postmenopausal Spanish women. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25 (1): 21–6.
40. Ross SM. Menopause: a standardized isopropanolic black cohosh extract (remifemin) is found to be safe and effective for menopausal symptoms. *Holist Nurs Pract* 2012; 26 (1): 58–61.
41. Drewe J, Zimmermann C, Zabner C. The effect of a Cimicifuga racemosa extracts Ze 450 in the treatment of climacteric complaints – an observational study. *Phytomedicine*. 2013; 20 (8–9): 659–66.
42. Ayres DC, Loike JD. Lignans. *Chemical, biological and clinical properties*. Eds. J.D. Phillipson, D.C. Ayres, H. Baxter. *Chemistry & Pharmacology of Natural Products*. Cambridge: University Press, 1990.
43. Ботоева Е.А. К вопросу о фитоэстрогенах (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2010. *Гинекология*. 2013; 15 (1): 85–92. / Botoeva EA. K voprosu o fitoestrogenah (obzor literatury). *Bulleten' VSNC SO RAMN*. 2010. *Gynecology*. 2013; 15 (1): 85–92. [in Russian]
44. Кузнецова И.В. Растительные препараты в климактерии: многообразие и разумный выбор. *Эффективная фармакология*. 2011; 2: 50–4. / Kuznecova IV. Rastitelnye preparaty v klimakterii: mnogoobrazie i razumnyj vybor. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2011; 2: 50–4. [in Russian]
45. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. Применение фитоэстрогенов у женщины в период менопаузального перехода и постменопаузе. *Эффективная фармакология*. 2013; 52: 44–51. / Kuznecova IV, Uspenskaja Ju.B. Primenenie fitoestrogenov u zhenšbin v period menopauzal'nogo perehoda i postmenopauze. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2013; 52: 44–51. [in Russian]
46. Reame NE, Lukacs JL, Padmanabhan V et al. Black cohosh has central opioid activity in postmenopausal women: evidence from naloxone blockade and positron emission tomography neuroimaging. *Menopause* 2008; 15 (5): 832–40.
47. Иванова О.В., Усольцева Е.Н., Брюхина Е.В. Клиническая эффективность и динамика качества жизни у женщин с климактерическим синдромом, принимающих фитоэстрогены. *Мед. наука и образ. Урала*; 2013. 14 (1): 22–5. / Ivanova OV, Usolceva EN, Brjubina EV. Kliničeskaja jeffektivnost' i dinamika kachestva žizni u zhenšbin s klimakteričeskim sindromom, primajushib fitoestrogeny. *Med. nauka i obraz. Urala*; 2013. 14 (1): 22–5. [in Russian]
48. Татарова НА, Линде ВА, Жидкова Е.В., Сохадзе Х.С. Негормональная коррекция климактерических расстройств в пери- и постменопаузе. *Эффективная фармакология*. 2009; 17: 12–5. / Tatarova NA, Linde VA, Zbidkova EV, Sobadze HS. Negormonal'naja korrekcija klimakteričeskib rasstrojstv v peri- i postmenopauze. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2009; 17: 12–5. [in Russian]
49. Moreira AC, Silva AM, Santos MS, Sardão VA. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 143: 61–71.
50. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric* 2015; 18 (2): 260–9.
51. Инструкция по медицинскому применению препарата Ци-клим, ЗАО «Эвалар», Россия. Регистрационное удостоверение № ЛСР-006592/09.
52. Ebrlich M, Rao J, Pabby A, Goldman MP. Improvement in the appearance of wrinkles with topical transforming growth factor beta(1) and l-ascorbic acid. *Dermatol Surg* 2006; 32 (5): 618–25.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юцковская Яна Александровна – д-р мед. наук, проф., «Клиника профессора Юцковской». E-mail: yutkovskaya@yandex.ru

Суханова Александра Сергеевна – врач-интерн ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова