

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ / HELP TO PHYSICIAN

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-56-63>
УДК 616-08-039.57



ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ФОНЕ РАННЕГО И ДЛИТЕЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА

С. Н. Толстов*, И. А. Салов, А. П. Ребров

Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского
Министерства здравоохранения Российской Федерации
410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Цель: оценка изменений основных кардиометаболических факторов риска у женщин климактерического периода на фоне раннего и длительного применения комбинированной дроспиренонсодержащей менопаузальной гормональной терапии.

Материал и методы. В исследование включено 210 женщин климактерического периода, распределенных в три группы: в 1-ю группу ($n=48$) включены женщины, которым после достижения менопаузы осуществлен переход с дроспиренонсодержащего гормонального контрацептива на прием менопаузальной гормональной терапии; во 2-ю группу ($n=84$) — женщины, начавшие прием гормональной терапии в периоде ранней постменопаузы. Использовалась менопаузальная гормональная терапия 1 мг 17 β -эстрадиола и 2 мг дроспиренона (препарат «Анжелик®»). В контрольную группу ($n=78$) вошли женщины в ранней постменопаузе, не принимавшие гормональной терапии. Длительность наблюдения — 5,2 (4,8; 5,7) года. Исследовали показатели липидного обмена, уровень мочевой кислоты, иммунореактивного инсулина и С-пептида, пероральный глюкозотолерантный тест, вычисляли индекс НОМА-IR. Определяли объем талии и коэффициент окружности талии / окружность бедер.

Результаты. На фоне длительной менопаузальной гормональной терапии отмечено уменьшение атерогенности плазмы крови. У женщин контрольной группы к окончанию исследования выявлено увеличение атерогенных фракций липидов. У пациенток 1-й группы значимых изменений окружности талии и отношения окружность талии / окружность бедер не выявлено. У женщин 2-й группы с исходно более высокими значениями окружности талии и отношения окружность талии / окружность бедер, чем у пациенток 1-й группы, установлено уменьшение выраженности абдоминального ожирения. У женщин группы контроля отмечено возрастание величины этих показателей к окончанию исследования. У женщин, получавших менопаузальную гормональную терапию, отмечено статистически значимое уменьшение иммунореактивного инсулина и С-пептида, снижение индекса НОМА-IR, сочетающиеся со снижением уровней базальной и постпрандиальной глюкозы крови. У женщин группы контроля по мере прогрессирования абдоминального ожирения отмечено увеличение значений этих показателей.

Заключение. Проведенное исследование свидетельствует о возможности применения комбинации 1 мг 17 β -эстрадиола и 2 мг дроспиренона для длительной менопаузальной гормональной терапии у пациенток в ранней постменопаузе с метаболическими нарушениями. Ранний и длительный прием менопаузальной гормональной терапии обладает некоторыми дополнительными преимуществами перед назначением гормональной терапии в раннем постменопаузальном периоде более благоприятными изменениями липидного спектра крови, меньшей выраженностью абдоминального ожирения и инсулинорезистентности.

Ключевые слова: кардиометаболические факторы риска, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, менопаузальная гормональная терапия, дроспиренон

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах

Для цитирования: Толстов С. Н., Салов И. А., Ребров А. П. Изменения кардиометаболических факторов риска на фоне раннего и длительного использования менопаузальной гормональной терапии у женщин климактерического периода. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 56–63. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-56-63>

CHANGES OF CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN EARLY AND LONG-TERM USE OF MENOPAUSAL HORMONE THERAPY IN WOMEN OF THE CLIMACTERIC PERIOD

S. N. Tolstov*, I. A. Salov, A. P. Rebrov

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky,
112, B. Kazachya str., Saratov, 410012, Russian Federation

Aim: changes in the main cardiometabolic risk factors in women of the climacteric period in early and long-term use of combined drospirenone-containing menopausal hormone therapy.

Material and Methods. The study included 210 menopausal women divided into 3 groups: 1 group ($n=48$) included women who, after reaching menopause, switched from a drospirenone-containing hormonal contraceptive to taking menopausal hormone therapy; in the second group ($n=84$) — women who started taking hormone therapy in the period of early postmenopause. Menopausal hormone therapy was used for 1 mg of 17 β -estradiol and 2 mg of drospirenone-“Angeliq®”. The control group ($n=78$) included women in early postmenopausal women who did not take hormonal therapy. The duration of follow-up is 5.2 (4.8, 5.7) years. Lipid metabolism, uric acid, immunoreactive insulin and C-peptide, oral glucose tolerance test, HOMA-IR index were calculated. The waist circumference and waist circumference/thigh circumference were determined.

Results. Against the backdrop of prolonged menopausal hormonal therapy, a decrease in the atherogenicity of blood plasma was noted. In women of the control group, an increase in atherogenic lipid fractions was revealed by the end of the study. Patients of the first group of significant changes in the circumference of the waist and the ratio of waist circumference/thigh circumference were not detected. In women of the second group with initially higher values of the waist circumference and the ratio of the waist circumference/thigh circumference than in the patients of the 1st group, a decrease in the severity of abdominal obesity was established. Women of the control group noted an increase in the value of these indicators by the end of the study. In women receiving menopausal hormone therapy, there was a significant decrease in immunoreactive insulin and C-peptide, a decrease in the HOMA-IR index, combined with a decrease in basal and postprandial blood glucose levels. In women of the control group, as the abdominal obesity progresses, the increase in the studied indicators is noted.

Conclusion. The study suggests the possibility of using a combination of 1 mg of 17 β -estradiol and 2 mg of drospirenone for prolonged menopausal hormone therapy in patients with early postmenopausal metabolic disorders. Early and long-term use of menopausal hormone therapy has some additional advantages before prescribing hormone therapy in the early postmenopausal period with more favorable changes in the lipid spectrum of the blood, less pronounced abdominal obesity and insulin resistance.

Keywords: cardiometabolic risk factors, abdominal obesity, insulin resistance, menopausal hormone therapy, drospirenone

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Tolstov S. N., Salov I. A., Rebrov A. P. Changes of Cardiometabolic Risk Factors in Early and Long-Term Use of Menopausal Hormone Therapy in Women of the Climacteric Period. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 56–63. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-56-63>

Введение

Наряду с общими для мужчин и женщин факторами риска (ФР) в последние годы все больше внимания уделяется менопаузе как специфическому фактору риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин [1]. Снижение репродуктивного уровня женских половых гормонов в постменопаузе приводит к широкому спектру взаимосвязанных метаболических и сосудистых нарушений, способных оказывать неблагоприятное влияние на уровень сердечно-сосудистого риска. Для женщин более характерно наличие множественных ФР ССЗ, что в сочетании с анатомическими особенностями кровеносных сосудов приводит к быстрому развитию и прогрессированию ССЗ [2].

Период менопаузального перехода и ранняя постменопауза являются оптимальными периодами для начала лечения климактерического синдрома (КС) и назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [3]. Неоднократно предпринимались попытки применения МГТ для первичной и вторичной профилактики ССЗ, однако

результаты этих исследований весьма противоречивы и, без сомнения, нуждаются в дополнительном анализе. В этой связи большое значение могут иметь не только доза эстрогена, но и характеристики прогестерона в составе комбинированной гормональной терапии, что представляется особенно важным при использовании непрерывного режима терапии у женщин в постменопаузе.

На наш взгляд, наиболее оптимальным для использования у женщин климактерического периода с сопутствующими метаболическими нарушениями является прогестерон IV поколения — дроспиренон (ДРСП), обладающий выраженной антиминералкортикоидной активностью, при этом у него отсутствуют нежелательные андрогенные и глюкокортикоидные свойства [4]. Однако до сегодняшнего дня нет четких рекомендаций о времени начала проведения гормональной терапии и длительности ее использования. Возможно, что сердечно-сосудистые эффекты гормональной терапии варьируют в зависимости от времени начала инициации гормональной терапии, что позволит разработать оптимальные режимы ее применения [5].

В связи с изложенным целью исследования явилось изучение изменений основных кардиометаболических факторов риска ССЗ у женщин климактерического периода на фоне раннего и длительного применения комбинированной дроспиренонсодержащей МГТ.

Материал и методы

В исследование включено 210 женщин климактерического периода с различными проявлениями КС. После получения письменного согласия на участие в исследовании пациентки были распределены в три группы: в 1-ю группу ($n=48$) включены женщины, которым после достижения ими менопаузы в связи с сохраняющимися симптомами КС был осуществлен переход с дроспиренонсодержащего гормонального контрацептива на прием МГТ; во 2-ю группу ($n=84$) вошли женщины, начавшие прием МГТ в периоде ранней постменопаузы. Использовалась низкодозовая комбинированная МГТ 1 мг 17β -эстрадиола (Е2) и 2 мг ДРСП (препарат «Анжелик®», «Байер Фарма АГ»). В группу контроля ($n=78$) вошли женщины в ранней постменопаузе, не принимавшие МГТ.

Решение о продолжении МГТ или отказе от нее принималось индивидуально, было отдано на усмотрение хорошо информированной пациентки и врача с учетом объективной оценки индивидуального баланса пользы и риска согласно существующим рекомендациям [6]. Динамическое наблюдение за женщинами, принимающими МГТ, с обязательным скрининговым анализом мазка из шейки матки, выполнением УЗИ гениталий и маммографическим обследованием, оценкой лабораторных показателей гемостаза осуществлялось в сроки, установленные существующими рекомендациями [6, 7].

Критериями невключения в исследование явились наличие клинически манифестного атеросклероза, сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов, развитие артериальной гипертензии (АГ) в репродуктивном периоде и симптоматической АГ, нарушения ритма сердца, онкологические заболевания, преждевременная и ранняя менопауза, гистероэктомию, тяжелые соматические заболевания, курение на момент исследования и в анамнезе, противопоказания к приему МГТ.

При включении в исследование всем участницам проводили общеклиническое обследование, определение основных биохимических показателей крови, включая исследования показателей липидного обмена — общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), отношения триглицеридов к холестерину липопротеинов высокой плотности (ТГ/ЛПВП), холестерина не липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП). Определяли уровень мочевой кислоты (МК). Для оценки степени избыточной массы тела или ожирения вычисляли индекс массы тела (ИМТ) — масса тела/рост² (кг/м²). Выраженность абдоминального ожирения (АО) определяли косвенно по величине окружности талии (ОТ) и коэффициенту окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ).

Состояние углеводного обмена оценивали по уровню тощаковой глюкозы венозной плазмы и по результатам перорального глюкозотолерантного теста.

Для определения степени инсулинорезистентности (ИР) определяли концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида в плазме венозной крови утром натощак методом иммуноферментного анализа, рассчитывали гомеостатический индекс ИР — НОМА-ИР.

Степень тяжести КС (нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений) оценивали в баллах модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Куппермана — Уваровой.

Обследование женщин проводилось исходно и по окончании исследования. Длительность наблюдения составила 5,2 (крайние значения от 4,8 до 5,7) года. Завершили исследование 43 пациентки 1-й группы, 69 женщин 2-й группы и 66 женщин группы контроля. За весь период наблюдения серьезных осложнений МГТ, включающих развитие венозного тромбоза и эмболий, ишемического инсульта и случаев острого коронарного синдрома, онкологических заболеваний, выявлено не было. В целом переносимость терапии была удовлетворительной.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Statistica 10.0. В случае нормального распределения изучаемые признаки представлены в виде $M \pm SD$ и в виде медианы и интерквартильного интервала [Me (25%; 75%)], если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Для качественных показателей вычисляли абсолютные и относительные частоты. Для оценки различий между двумя зависимыми выборками использовали параметрический t -критерий Стьюдента в случае нормального распределения признака и непараметрический критерий Уилкоксона при распределении признака, отличного от нормального. При анализе межгрупповых различий количественных показателей использовался в случае нормальных распределений t -критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна — Уитни, если изучаемые признаки не имели нормального распределения.

При сравнении трех несвязанных групп использовался ранговый анализ вариаций по методу Краскела — Уоллиса. Для выявления существующих различий по качественным признакам использовали точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Отношение шансов рассчитывали с использованием четырехпольных таблиц. Критический уровень значимости в исследовании принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

По возрасту женщины, включенные в обследование, были сопоставимы. У обследованных женщин в структуре КС преобладали нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы, реже встречались обменно-эндокринные нарушения. У пациенток 2-й группы была большая выраженность вазомоторных проявлений КС, что и явилось дополнительным доводом в пользу на-

Таблица 1

Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Показатели	1-я группа, n=48	2-я группа, n=84	Группа контроля, n=78	p_{1-2}	p_1
Возраст больных, лет	50,6 (50,4;51,3)	51,8 (49,0;55,0)	53,1 (50,0;55,5)	0,62	0,84
Возраст наступления менопаузы, лет	–	49,8 (47,0;52,5)	51,5 (50,0;53,5)	–	–
Артериальная гипертензия, абс./%	23/47,9	45/53,5	45/57,6	0,53	–
Нарушения углеводного обмена, абс./%	1/2,1*	8/9,5	10/12,8	0,20	–
Нейровегетативные нарушения, баллов	7 (5;8)***	22 (16;27)**	16 (12;22)	<0,0001	<0,0001
Обменно-эндокринные нарушения, баллов	2 (1;3)***	4 (3;5)	4 (3;6)	<0,0001	<0,0001
Психоэмоциональные нарушения, баллов	6 (4;8)*	7 (6;9)	7 (6;8)	0,02	0,001
Модифицированный менопаузальный индекс, баллов	15 (10;21)***	33 (26;38)**	27 (22;35)	<0,0001	<0,0001
ИМТ>25 кг/м ² , (абс./%)	20/41,7***	58/69,0	54/69,2	0,01	–
ОТ, см	87,0±12,9***	95,7±13,8	96,4±13,6	<0,001	<0,0001
ОТ/ОБ, у.е.	0,80±0,04***	0,86±0,07	0,86±0,06	<0,0001	<0,001
Метаболический синдром, абс./%	13/27,1***	42/50,0	43/55,1	<0,001	–

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$ и Me (25%; 75%); p_1 — ранговый анализ вариаций по методу Краскела — Уоллиса; p_{1-2} — значимость отличий между женщинами 1-й и 2-й групп; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — значимость отличий женщин 1-й и 2-й групп от пациенток группы контроля.

значения им МГТ. Более половины женщин, включенных в исследование, имели АГ, возникшую в перименопаузальном периоде, и метаболический синдром. У пациенток 1-й группы отмечена меньшая выраженность КС, АО и частота встречаемости метаболического синдрома, что, возможно, обусловлено предшествующим приемом этими пациентками дроспиренонсодержащего гормонального контрацептива.

МГТ является патогенетической терапией первой линии и самым эффективным методом лечения менопаузальных симптомов [6, 7]. Прием 1 мг E2/2 мг ДРСП сопровождался значимым уменьшением выраженности КС с переходом из тяжелой и средней степени тяжести в легкую степень или полное отсутствие симптомов. Данная динамика сохранялась в течение всего периода исследования, что существенно отличало женщин этой группы от пациенток, не принимавших МГТ. У этих женщин сохранялись проявления КС с нарастанием обменно-эндокринных нарушений на протяжении всего периода наблюдения.

В настоящее время известно, что женские половые гормоны принимают активное участие в метаболизме липидов крови. В большинстве исследований наступление менопаузы ассоциировалось с ростом нарушений липидного обмена и увеличением атерогенности плазмы крови [8–10].

Результаты проведенного исследования также указывают на высокую частоту распространенности нарушений липидного обмена у женщин климактерического возраста. Исходно значимых отличий в показателях липидного обмена у женщин 2-й группы и женщин группы контроля не выявлено. Нарушения липидного обмена установлены у 48 (57,1%) женщин 2-й группы и у 47 (60,2%) женщин группы контроля. Наиболее распространенными были ПА тип (у 36 женщин — 42,5% 2-й группы и у 34 женщин — 43,5% группы контроля) и ПБ тип

(у 21 женщины — 25% 2-й группы и у 20 женщин — 25,6% группы контроля соответственно) атерогенных дислипидемий. Исходно 31 (36,9%) женщина 2-й группы и 31 (39,7%) женщина группы контроля нуждались в назначении статинов ($\chi^2=0,14$, $p=0,71$).

У женщин 1-й группы выраженность липидных нарушений была значимо меньшей по сравнению с липидными изменениями у пациенток 2-й группы и женщин группы контроля, 8 (16,6%) женщин на момент включения в исследования принимали статины. Изменения показателей липидов крови на фоне длительной МГТ представлены в таблице 2.

У женщин 1-й группы значимых изменений липидного обмена крови за весь период наблюдения не отмечено, за исключением повышения уровня ХС ЛПНП и выявленной тенденции к увеличению ХС не-ЛПВП ($p=0,07$ по сравнению с исходным значением). У женщин 2-й группы значимых изменений уровня общего ХС, ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП по сравнению с исходными значениями выявлено не было, однако к окончанию исследования величина ХС не-ЛПВП у женщин 2-й группы была значимо большей по сравнению с показателем у женщин 1-й группы. Изменения уровней ХС, ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП у женщин группы контроля носили противоположный характер — отмечено их увеличение к окончанию исследования.

Значимых изменений уровня ХС ЛПВП у женщин обеих групп на фоне приема МГТ выявлено не было, однако к окончанию исследования у женщин 1-й группы отмечена меньшая величина ХС ЛПВП, чем у женщин 2-й группы ($p=0,05$). У женщин группы контроля отмечено снижение ХС ЛПВП — к окончанию исследования величина изучаемого показателя была значимо меньшей, чем у женщин, принимавших МГТ.

В проведенном нами исследовании у пациенток 2-й группы отмечено значимое снижение уровня ТГ

Таблица 2

Изменение показателей липидного обмена у женщин раннего постменопаузального периода при различных режимах применения менопаузальной гормональной терапии

Показатели	1-я группа		2-я группа		Группа контроля		P_{1-2}
	исходно, $n=48$	окончание исследования, $n=43$	исходно, $n=84$	окончание исследования, $n=69$	исходно, $n=78$	окончание исследования, $n=66$	
ОХС, ммоль/л	5,0±0,8	5,2±0,7***	5,5±0,7	5,4±0,7***	5,6±0,7	5,9±0,7**	0,07
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,0±0,7	3,22±0,5**#	3,3±0,8	3,28±0,7***	3,4±0,7	3,8±1,0**	0,46
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,37±0,11	1,33±0,11***	1,27±0,13	1,29±0,14***	1,29±0,13	1,12±0,15###	0,05
ХС-не ЛПВП, ммоль/л	3,6±0,6	3,8±0,7***	4,2±0,6	4,1±0,6***	4,3±0,6	4,76±1,0###	0,004
ТГ, ммоль/л	1,44±0,5	1,5±0,32**	2,0±0,6	1,8±0,7#*	2,1±0,6	2,0±0,6	0,01
ТГ/ЛПВП, у.е.	1,1±0,2	1,2±0,2**	1,6±0,4	1,4±0,3###***	1,6±0,4	1,8±0,6##	0,06

Примечание: данные представлены в форме $M \pm SD$; p_{1-2} — значимость отличий между женщинами 1-й и 2-й групп к окончанию исследования; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — значимость отличий женщин 1-й и 2-й групп от пациенток группы контроля к окончанию исследования; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ — значимость отличий по сравнению с исходными значениями в каждой из групп.

к окончанию исследования. Статистически значимых изменений уровня ТГ у пациенток 1-й группы и у женщин группы контроля за период наблюдения не выявлено, однако у пациенток 1-й группы к окончанию исследования отмечен более низкий уровень ТГ крови, чем у женщин 2-й группы и группы контроля.

За время наблюдения отмечен и разнонаправленный характер изменений значения показателя ТГ/ЛПВП — отсутствие динамики у пациенток 1-й группы, статистически значимое снижение у пациенток 2-й группы и повышение значения показателя у женщин группы контроля. К окончанию исследования значение показателя у женщин 1-й группы была меньшей, чем у женщин 2-й группы ($p=0,06$) и пациенток группы контроля.

Таким образом, одним из преимуществ использования МГТ 1 мг Е2/2 мг ДРСП у женщин в ранней постменопаузе является благоприятный характер изменений липидного спектра крови, что во многом определяется выбором прогестерона. ДРСП не препятствует благоприятному влиянию эстрадиола на липиды крови по сравнению с другими прогестеронами, что выразилось, по результатам проведенного исследования, в снижении атерогенности плазмы крови [11]. Важно отметить, что у женщин 1-й группы с предшествующим приемом комбинированной гормональной терапии в периоде менопаузального перехода была меньшая атерогенность плазмы крови.

Проведена оценка изменений массы тела и выраженности АО у женщин климактерического периода при различных режимах использования МГТ (табл. 3). Важным свойством ДРСП является его способность воздействовать на висцеральную жировую ткань и дифференцировку адипоцитов, что препятствует увеличению объема висцерального жира, нормализует чувствительность к инсулину и липидный обмен [11, 12]. Исходно статистически значимых отличий в величинах ИМТ, ОТ и отношения ОТ/ОБ у женщин 2-й группы и женщин группы контроля не выявлено. У пациенток 1-й группы к началу исследования отмечены более низкие значения показателей, чем у женщин других групп, что, вероятнее

всего, обусловлено предшествующим приемом дроспиренонсодержащей циклической гормональной терапии в периоде менопаузального перехода.

Превышение ИМТ выше нормальных значений выявлено у 20 (41,7%) женщин 1-й группы, у 58 (69%) женщин 2-й группы ($\chi^2=9,47$, $p=0,002$) и у 54 (69,2%) женщин группы контроля ($\chi^2=9,31$, $p=0,002$).

Характер изменений изучаемых показателей к окончанию исследования у женщин разных групп существенно различался (табл. 3). У пациенток 1-й группы отмечено статистически значимое увеличение ИМТ относительно исходного уровня, хотя и существенно в меньшей степени, чем у женщин группы контроля. У женщин 2-й группы с исходно более высокими значениями ИМТ и выраженностью АО, чем у пациенток 1-й группы, установлено статистически значимое снижение ИМТ на фоне приема МГТ на протяжении всего периода наблюдения. У женщин контрольной группы наблюдался иной характер изменений — статистически значимое увеличение ИМТ к окончанию исследования. Схожие изменения отмечены при оценке выраженности АО. У пациенток 1-й группы значимых изменений изучаемых показателей не выявлено. У женщин 2-й группы с исходно более высокими значениями ОТ и отношением ОТ/ОБ, чем у пациенток 1-й группы установлено уменьшение выраженности АО (статистически значимое снижение показателей ОТ и отношения ОТ/ОБ). У женщин группы контроля отмечено статистически значимое возрастание величины этих показателей к окончанию исследования.

Выявленное у женщин 2-й группы существенное уменьшение выраженности АО (статистически значимое уменьшение показателей ОТ и отношения ОТ/ОБ) при меньшем изменении ИМТ может свидетельствовать о перераспределении жировой ткани по «женскому» глутеофеморальному типу на фоне длительного приема МГТ 1 мг Е2/2 мг ДРСП. В этом контексте уместно отметить наличие у женщин фобий относительно повышения массы тела на фоне проведения МГТ. Применяемая терапия, восполняя эстрогенный дефицит, способствует если

Таблица 3

Изменения массы тела, выраженности абдоминального ожирения и показателей углеводного обмена у женщин раннего постменопаузального периода при различных режимах применения менопаузальной гормональной терапии

Показатели	1-я группа		2-я группа		Группа контроля		P_{1-2}
	исходно, $n=48$	окончание исследования, $n=43$	исходно, $n=84$	окончание исследования, $n=69$	исходно, $n=78$	окончание исследования, $n=66$	
ИМТ, кг/м ²	25,1±2,8	26,3±3,6****	29,0±4,0	27,6±4,5****	29,9±5,2	32,0±6,0#	0,05
ОТ, см	87,0±12,9	88,2±11,8***	95,7±13,8	91,2±11,5***	96,4±13,6	100,9±16,5*	0,03
ОТ/ОБ, у.е.	0,80±0,04	0,80±0,05***	0,86±0,07	0,83±0,04***	0,86±0,06	0,89±0,07#	0,01
Тошачковая глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,8;5,8)	5,0 (4,4;5,3)***	5,5 (4,8;5,8)	5,1 (4,1;5,7)***	5,6 (4,9;6,0)	5,8 (5,2;6,5)	0,81
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	6,4 (5,9;6,8)	6,0 (5,8;6,4)****	6,8 (6,1;7,3)	6,2 (5,3; 6,6)**	6,9 (6,2;7,1)	7,3 (6,3;8,2)	0,66
С-пептид, нмоль/л	0,91 (0,82;1,2)	0,83 (0,69;0,98)****	1,18 (0,5;2,1)	0,88 (0,5;1,25)***	1,20 (0,5;2,2)	1,66 (0,6;3,2)#	0,02
ИРИ, мкМЕ/мл	8,4 (6,0;15,0)	7,8 (5,0;10,0)****	9,2 (4,0;15,0)	8,1 (4,0;10,0)****	9,4 (4,0;14,1)	11,5 (6,5;18,0)#	0,84
Индекс НОМА-IR, у.е.	1,9 (0,8;2,4)	1,73 (0,7;2,5)****	2,2 (1,5;2,6)	1,8 (0,7;2,5)****	2,3 (1,5;2,8)	3,0 (2,0;5,2)#	0,58

Примечание: данные представлены в форме $M \pm SD$ и Me (25%;75%); p_{1-2} — значимость отличий между женщинами 1-й и 2-й групп к окончанию исследования; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — значимость отличий женщин 1-й и 2-й групп от пациенток группы контроля к окончанию исследования; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ — значимость отличий по сравнению с исходными значениями в каждой из групп; ИРИ — иммунореактивный инсулин; НОМА-IR — гомеостатический индекс инсулинорезистентности.

не снижению, то по крайней мере стабилизации массы тела, уменьшая компенсаторное увеличение периферической жировой ткани, необходимое для трансформации андрогенов в эстрон.

В исследованиях была показана возможность МГТ оказывать положительное влияние на уровень инсулина крови, уменьшать выраженность ИР, однако ограничением этих исследований явилась их малая продолжительность, поэтому представляет интерес изучение долгосрочных эффектов 1 мг E2/2 мг ДРСП на характер изменений углеводного обмена у постменопаузальных женщин [13, 14].

Исходно нарушения углеводного обмена диагностированы у 1 (2,1%) женщины 1-й группы, у 8 (9,5%) пациенток 2-й группы ($\chi^2=1,62$, $p=0,20$ по сравнению с женщинами 1-й группы) и у 10 (12,8%) женщин группы контроля ($\chi^2=4,3$, $p=0,003$ по сравнению с женщинами 1-й группы).

Исходных статистически значимых различий в величине показателей углеводного обмена и ИР у женщин 2-й группы и женщин группы контроля не выявлено. У пациенток 1-й группы на начало исследования отмечены более низкие значения постпрандиальной глюкозы крови, ИРИ и индекса НОМА-IR, чем у женщин других групп (табл. 3).

За период проведения исследования у пациенток 1-й группы новых случаев нарушений углеводного обмена диагностировано не было. У женщин 2-й группы было зарегистрировано два случая СД 2-го типа и один случай нарушения толерантности к глюкозе. У женщин группы контроля впервые диагностировано четыре случая СД 2-го типа и два случая нарушения толерантности к глюкозе. Таким образом, длительное применение комбинации 1 мг E2/2 мг ДРСП ассоциировано с уменьшением

вероятности развития нарушений углеводного обмена (ОШ 0,42 при 95% ДИ 0,17;1,04).

Изменение показателей углеводного обмена и ИР у обследованных женщин представлено в таблице 3. По окончании исследования у женщин обеих групп на фоне длительной МГТ отмечены изменения, свидетельствующие о снижении ИР — уменьшение уровня ИРИ и С-пептида, снижение индекса НОМА-IR, сочетающиеся со снижением уровней базальной и постпрандиальной глюкозы крови, причем более низкие значения изучаемых показателей (статистически значимые изменения выявлены для уровня С-пептида) к окончанию исследования отмечены у женщин 1-й группы. Иной характер изменений выявлен у женщин группы контроля — по мере прогрессирования ожирения повышался уровень косвенных маркеров ИР — ИРИ и индекса НОМА-IR, С-пептида, отмечена отчетливая тенденция к повышению уровня постпрандиальной глюкозы крови (табл. 3).

Проведено изучение изменений уровня МК как компонента метаболического синдрома у женщин раннего постменопаузального периода при различных режимах применения МГТ. Связь между уровнем МК и риском развития ССЗ считается хорошо доказанной, причем у женщин имеется более сильная связь между уровнем МК и другими ФР развития ССЗ, чем у мужчин [15]. Исходно уровни МК у женщин трех групп были сопоставимы: отмечена тенденция к более низкому уровню у женщин 1-й группы — 290,1 (255,0; 368,0) мкмоль/л, 358,0 (256,0; 385,5) мкмоль/л у пациенток 2-й группы и 325,1 (269,0; 387,0) мкмоль/л — у женщин группы контроля.

У пациенток обеих групп на фоне длительной МГТ отмечено снижение уровня МК к окончанию исследования: у пациенток 1-й группы до 289,0 (260,0; 300,0) мкмоль/л ($p=0,08$), у женщин 2-й группы до 293,2 (220,0;

321,0) мкмоль/л ($p < 0,01$). К окончанию исследования уровни МК у женщин 1 и 2-й групп были сопоставимы ($p = 0,86$). У пациенток группы контроля, напротив, не выявлено статистически значимых изменений уровня МК — 316,5 (295,0; 430,0) мкмоль/л к окончанию наблюдения.

Особенностью проведенного нами исследования является продолжительность наблюдения за женщинами на фоне приема низкодозовой МГТ. Большинство исследований, в которых изучалось изменение кардиометаболических ФР у женщин климактерического периода, было ограничено временными рамками от нескольких месяцев до нескольких лет.

Заключение

На фоне длительного применения комбинированной МГТ 1 мг E2/2 мг ДРСП установлены положительные изменения углеводного обмена и инсулинорезистентности, уменьшение выраженности висцерального ожирения и снижение частоты новых случаев нарушений углеводного обмена, благоприятные изменения показателей липидного обмена.

Ранний прием комбинированной гормональной терапии, начатый в периоде менопаузального перехода и продолженный в раннем постменопаузальном периоде, обладает преимуществами перед назначением МГТ в раннем постменопаузальном периоде, а именно, более благоприятным характером изменений липидного спектра крови в сторону уменьшения атерогенности плазмы крови, меньшей выраженностью АО и ИР.

Полученные данные позволяют обсуждать важную роль комбинации 1 мг E2/2 мг ДРСП в предотвращении развития метаболического синдрома и нарушений углеводного обмена у женщин периода ранней постменопаузы.

Литература

1. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11(1): 5-10. ISSN: 1728-1880.
2. Мычка В. Б., Толстов С. Н., Салов И. А. Особенности формирования метаболического синдрома у женщин в разные фазы климактерического периода. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 4(120): 73-78. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-73-78>.
3. Baber R. J., Panay N. Fenton A and the IMS Writing Group NS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109-150. DOI:10.3109/13697137.2015.1129166.
4. Elger W., Beier S., Pollow K., Garfield R., Shi S. Q., Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids*. 2003; 68: 891-905.
5. Юренева С. В., Ильина Л. М. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть II. Роль гормональной терапии в решении проблем переходного периода и ранней постменопаузы. *Акушерство и гинекология*. 2014; 4: 17-24. ISSN: 0300-9092.
6. De Villiers T. J., Pines A., Panay N., Gambacciani N., Archer D. F., Baber R. J., Davis S. R., Gompel A. A., Henderson V. W., Langer R., Lobo R. A., Plu-Bureau G., Sturdee D. W. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies

for midlife health. *Climacteric*. 2013; 16(3): 316-337. DOI: 10.3109/13697137.2013.795683.

7. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Минздрава России от 02.10.2015 № 15-4/10/2-5804.
8. Баранова Е. И., Большакова О. О., Зазерская И. Е., Юсипова Т. Х. Влияние заместительной гормональной терапии с дроспиреноном на структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе. *Артериальная гипертензия*. 2015; 21(4): 372-377. ISSN: 1607-419X.
9. Филиппов Е. В., Якушин С. С., Петров В. С. Дислипидемия и их ассоциации с хроническими неинфекционными заболеваниями (исследование МЕРИДИАН-РО). *Клиницист*. 2016; 10(3): 32-40. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-32-40.
10. Серебрякова В. Н., Трубаева И. А., Кавешников В. С., Хамедова М. Ш., Гусакова А. М., Сулова Т. Е. Нарушения липидного и углеводного обмена в организованной популяции женщин, занятых умственным трудом. *Сибирский медицинский журнал*. 2014; 29(2): 79-84.
11. Tanko L. B., Christiansen C. Effects of 17 β -estradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J. Internal Med*. 2005; 258: 544-545.
12. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G., Muscat A., Mammi C., Marzolla V., Fabbri A., Zennaro M. C., Feve B. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011; 152(1): 113-125. DOI: 10.1210/en.2010-0674.
13. Rizzo M. R., Leo S., de Franciscis P., Colacurci N., Paolisso G. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age*. 2014; 36(1): 265-274. DOI: 10.1007/s11357-013-9554-7.
14. Villa P., Suriano R., Ricciardi L., Tagliaferri V., de Cicco S., de Franciscis P., Colacurci N., Lanzone A. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycoinsulinemic metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2011; 95: 158-163. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.001.
15. Hoieggan A., Alderman M. H., Kjeldsen S. E., Julius S., Devereux R. B., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristianson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L. H., Nieminen M. S., Omvik P., Oparil S., Wedel H., Chen C., Dahlöf B.; LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004; 65(3): 1041-1049. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x.

References

1. Oganov R. G., Maslennikova G. Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11(1): 5-10 (In Russ). ISSN: 1728-1880.
2. Mychka V. B., Tolstov S. N., Salov I. A. Specifics of metabolic syndrome pathophysiology in women at different phases of climacteric period. *Russian Journal of Cardiology*. 2015; 4(120): 73-78 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-73-78>.
3. Baber R. J., Panay N. Fenton A and the IMS Writing Group NS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109-150. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
4. Elger W., Beier S., Pollow K., Garfield R., Shi S. Q., Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids*. 2003; 68: 891-905.
5. Yureneva S. V., Ilyina L. M. Female reproductive system aging: From theory to clinical practice. Part 2. Role of hormone therapy in solving the problems of transition stage and early postmeno-

- pause. *Akusberstvo i ginekologija = Obstetrics and Gynecology*. 2014; 4: 17–24 (In Russ). ISSN: 0300-9092.
6. De Villiers T. J., Pines A., Panay N., Gambacciani N., Archer D. F., Baber R. J., Davis S. R., Gompel A. A., Henderson V. W., Langer R., Lobo R. A., Plu-Bureau G., Sturdee D. W. Updated 2013 International Menopause Society recommendations for menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013; 16(3): 316–337. DOI: 10.3109/13697137.2013.795683.
 7. Menopausal hormone therapy and health preservation of women in adulthood. Clinical recommendations (treatment protocols). Letter of the Ministry of health of Russia from 02.10.2015 No. 15-4/10/2-5804 (In Russ).
 8. Baranova E. I., Bolshakova O. O., Zazerskiya I. E., Yusipova T. X. The effect of hormone replacement therapy with drospirenone on the structural and functional parameters of cardiovascular system in women with hypertension and abdominal obesity in postmenopausal women. *Arterial'naya gipertenziya = Hypertension*. 2015; 21(4): 327–377 (In Russ). ISSN: 1607-419X.
 9. Filippov E. V., Yakushin S. S., Petrov V. S. Dyslipidemias and their association with chronic non-infectious diseases (MERIDIAN-RO STUDY). *The Clinician*. 2016; 10(3): 32–40 (In Russ). DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-32-40.
 10. Serebryakova V. N., Trubacheva I. A., Kaveshnikov V. S., Khamedova M. S., Gusakova A. M., Suslova T. E. Abnormalities of lipid and carbohydrate metabolism in population of female intellectual workers. *Siberian Medical Journal*. 2014; 29(2): 79–84 (In Russ).
 11. Tanko L. B., Christiansen C. Effects of 17 β -estradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J. Internal Med*. 2005; 258: 544–545.
 12. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G., Muscat A., Mammi C., Marzolla V., Fabbri A., Zennaro M. C., Feve B. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011; 152(1): 113–125. DOI: 10.1210/en.2010-0674.
 13. Rizzo M. R., Leo S., de Franciscis P., Colacurci N., Paolisso G. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age*. 2014; 36(1): 265–274. DOI: 10.1007/s11357-013-9554-7.
 14. Villa P., Suriano R., Ricciardi L., Tagliaferri V., de Cicco S., de Franciscis P., Colacurci N., Lanzzone A. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycoinsulinemic metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2011; 95: 158–163. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.001.
 15. Hoiweggen A., Alderman M. H., Kjeldsen S. E., Julius S., Devereux R. B., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristianson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L. H., Nieminen M. S., Omvik P., Oparil S., Wedel H., Chen C., Dahlöf B.; LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004; 65(3): 1041–1049. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x.

Поступила 20.03.2018

Received March 20.2018

Сведения об авторах

Толстов Сергей Николаевич*, канд. мед. наук, ассистент (докторант) кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: tolstovsn@mail.ru.

Салов Игорь Аркадьевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ребров Андрей Петрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: andreymbrov@yandex.ru.

Information about the authors

Tolstov Sergey N.*, Cand. Sci. (Med.), assistant (Doctoral student) of the Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky.

E-mail: tolstovsn@mail.ru.

Salov Igor A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Obstetrics and Gynecology Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky.

Rebrov Andrey P., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky.

E-mail: andreymbrov@yandex.ru.