

Влияние комбинированных оральных контрацептивов с эстрогеном, идентичным натуральному, на метаболический профиль и композиционный состав тела у женщин в период менопаузального перехода

В.И. Комедина[✉], С.В. Юренева, С.Ю. Кузнецов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить влияние комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с эстрогеном, идентичным натуральному, на метаболический профиль и композиционный состав тела у женщин в период менопаузального перехода.

Материалы и методы. Женщины в период менопаузального перехода, нуждающиеся в контрацепции, разделены на 2 группы. В 1-й группе (19 человек) пациентки принимали КОК, содержащий эстрадиола валерат/диеногест (E2V/DNG), с динамическим режимом дозирования, во 2-й группе (19 человек) – монофазный КОК, содержащий 17 β -эстрадиол/номегэстрола ацетат (E2/NOMAC), в течение 6 мес. Проводилась оценка артериального давления (АД), параметров углеводного и липидного обмена, лептина, адипонектина, С-реактивного белка, мочевой кислоты, исследование композиционного состава тела методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии исходно и на фоне 6 мес терапии.

Результаты. Значимых изменений массы и композиционного состава тела через 6 мес использования КОК в обеих группах не обнаружено. КОК с E2V/DNG не оказывал значимого влияния на уровень АД и всех определяемых метаболических параметров. У женщин, принимающих КОК с E2/NOMAC, выявлено повышение по сравнению с исходными значениями уровня глюкозы натощак – 4,85 (0,43) и 5,30 (0,37) ммоль/л ($p=0,002$), инсулина – 4,97 (2,35) и 8,82 (4,67) мкЕд/мл ($p=0,012$), индекса НОМА – 1,06 (0,54) и 1,88 (0,75); $p=0,010$ соответственно, при этом показатели оставались в пределах референсных значений.

Заключение. КОК, содержащие эстрогены, идентичные натуральным, не влияют на композиционный состав тела и не оказывают существенного негативного воздействия на уровень АД и метаболические параметры у женщин в период менопаузального перехода, что свидетельствует о приемлемости использования этих препаратов с позиции их метаболических эффектов у данной группы пациентов.

Ключевые слова: менопаузальный переход, комбинированные оральные контрацептивы, эстрадиола валерат, номегэстрола ацетат, диеногест, композиционный состав тела, липиды, углеводный обмен

Для цитирования: Комедина В.И., Юренева С.В., Кузнецов С.Ю. Влияние комбинированных оральных контрацептивов с эстрогеном, идентичным натуральному, на метаболический профиль и композиционный состав тела у женщин в период менопаузального перехода. Гинекология. 2022;24(6):487–493. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201685

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Effect of combined oral contraceptives with estrogen identical to natural estrogen on the metabolic profile and body composition in females during the menopausal transition

Veronika I. Komedina[✉], Svetlana V. Yureneva, Sergey Yu. Kuznetsov

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the effect of combined oral contraceptives (COC) with estrogen identical to natural estrogen on the metabolic profile and body composition in females during the menopausal transition.

Materials and methods. Females in the menopausal transition who needed contraception were divided into two groups. Group 1 (19 patients) received COCs containing estradiol valerate/dienogest (E2V/DNG) with a dynamic dosing regimen; Group 2 (19 patients) received monophasic COCs containing 17 β -estradiol/nomegestrol acetate (E2/NOMAC) for 6 months. Blood pressure (BP), parameters of carbohydrate and lipid metabolism, leptin, adiponectin, C-reactive protein, uric acid, and body composition by dual-energy X-ray absorptiometry were assessed initially and after the 6 months of therapy.

Results. No significant changes in weight and body composition after 6 months of COC use were found in both groups. COCs with E2V/DNG had no significant effect on BP and all assessed metabolic parameters. Females taking COCs with E2/NOMAC showed increased fasting glucose of 4.85 (0.43) and 5.30 (0.37) mmol/L ($p=0.002$), insulin of 4.97 (2.35) and 8.82 (4.67) μ U/mL ($p=0.012$), NOMA index of 1.06 (0.54) and 1.88 (0.75); $p=0.010$ compared to baseline. However, the parameters remained within the reference values.

Conclusion. COCs containing estrogens identical to natural estrogens do not affect body composition and have no significant adverse effect on BP and metabolic parameters in females during the menopausal transition, indicating that the use of these agents is acceptable from the perspective of their metabolic effects in this group of patients.

Keywords: menopausal transition, combined oral contraceptives, estradiol valerate, nomegestrol acetate, dienogest, body composition, lipids, carbohydrate metabolism

For citation: Komedina VI, Yureneva SV, Kuznetsov SYu. Effect of combined oral contraceptives with estrogen identical to natural estrogen on the metabolic profile and body composition in females during the menopausal transition. Gynecology. 2022;24(6):487–493. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201685

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Комедина Вероника Игоревна – аспирант отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».
E-mail: komedina.veronika@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9084-5044

[✉]Veronika I. Komedina – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
E-mail: komedina.veronika@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9084-5044

Введение

Период менопаузального перехода характеризуется снижением репродуктивной функции яичников, однако у 30% женщин на данном этапе сохраняется фертильность [1]. Для большинства женщин к этому моменту вопрос реализации репродуктивной функции уже решен, и при наступлении беременности может возникнуть необходимость проведения искусственного аборта, что часто в перименопаузе сопровождается осложнениями. Для предупреждения нежелательной беременности женщинам до 50 лет необходимо использовать методы контрацепции до 2 лет после менопаузы, женщинам 50–55 лет – до 1 года после менопаузы [1].

Надежным методом контрацепции являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Согласно критериям приемлемости для использования методов контрацепции Всемирной организации здравоохранения 2015 г. применение КОК у некурящих женщин ≥ 40 лет относится ко 2-й категории, когда преимущества использования метода в целом преобладают над теоретическими или доказанными рисками [2]. Использование КОК у женщин в период менопаузального перехода позволяет решить ряд задач помимо контрацепции, в частности терапию аномальных маточных кровотечений и коррекцию вазомоторных симптомов [2]. Основными требованиями при выборе КОК для женщин в период менопаузального перехода являются безопасность, метаболическая нейтральность и отсутствие негативного воздействия на массу тела [3]. При использовании КОК частой жалобой является прибавка массы тела (20–68%), что вызывает беспокойство у многих женщин и ограничивает использование этого высокоэффективного метода контрацепции [4]. Кокрановский обзор (2014 г.) 49 рандомизированных исследований показал, что имеющихся данных недостаточно, чтобы определить, есть ли у КОК какое-либо влияние на массу тела [4].

КОК претерпели значительную эволюцию с момента их создания. Усовершенствованы не только контрацептивные свойства, но и профиль безопасности, метаболическая активность препаратов. Особого внимания заслуживают КОК, содержащие эстроген, идентичный натуральному, в частности комбинации эстрадиола валерат/диеногест (E2V/DNG) и 17β -эстрадиол/номегэстрола ацетат (E2/NOMAC). Эстрадиола валерат и 17β -эстрадиол в отличие от этинилэстрадиола оказывают меньшее влияние на функцию печени, систему гемостаза, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) [5]. Диеногест и номегэстрола ацетат обладают высокой специфичностью к рецепторам прогестерона, антиандрогенным эффектом, не имеют эстрогенной, андрогенной, глюко- и минералокортикоидной активности [5]. Сочетание свойств эстрогенного и прогестагенного компонента в современных КОК, содержащих E2V/DNG и E2/NOMAC, обуславливает потенциально благоприятный профиль безопасности препаратов в отношении больших кардиальных событий и венозных тромбозных осложнений, а также минимальный эффект на липидный и углеводный обмен [5–7]. Большинство научных работ, посвященных влиянию КОК на метаболические параметры, проводилось среди здоровых молодых женщин, результаты

у женщин старшего возраста могут различаться ввиду гормональных особенностей и увеличения частоты сопутствующих соматических заболеваний [7].

Таким образом, целью данного исследования явилась комплексная оценка влияния КОК, содержащих E2V/DNG и E2/NOMAC, на метаболический профиль и композиционный состав тела у женщин в период менопаузального перехода.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное контролируемое открытое одноцентровое клиническое исследование в период 2019–2021 гг. с участием 40 женщин, нуждающихся в контрацепции, в возрасте от 42 до 52 лет в период менопаузального перехода (стадии -2, -1 по Stages of Reproductive Aging Workshop +10, клиничко-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы 2011 г. [8]) с нормальной или избыточной массой тела (индекс массы тела – ИМТ – 18,5–29,9 кг/м²), обратившихся в отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». Критериями не включения являлись наличие противопоказаний к приему КОК; курение; терапия препаратами, содержащими половые гормоны или влияющими на углеводный и липидный обмен, менее чем за 6 мес до включения в исследование; использование препаратов, способных оказывать влияние на массу тела; синдром поликистозных яичников в анамнезе.

Пациенты рандомизированы с использованием блочно-го метода в соотношении 1:1 в одну из следующих групп лечения: КОК, содержащий E2V/DNG, с динамическим режимом дозирования (2 таблетки – эстрадиола валерат 3 мг, 5 таблеток – эстрадиола валерат 2 мг + диеногест 2 мг, 17 таблеток – эстрадиола валерат 2 мг + диеногест 3 мг, 2 таблетки – эстрадиола валерат 2 мг, 2 таблетки – плацебо); монофазный КОК, содержащий E2/NOMAC (24 таблетки – 17β -эстрадиол 1,5 мг, номегэстрола ацетат 2,5 мг, 4 таблетки – плацебо). Продолжительность лечения составила 6 мес. Клинико-лабораторное и инструментальное обследования выполнены до начала терапии и через 6 мес приема КОК.

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». Перед включением в исследование пациенты подписывали информированное добровольное согласие.

Проводились измерение антропометрических параметров – массы тела, роста, окружности талии (ОТ) и расчет ИМТ по формуле: масса тела (кг)/рост (м²). Оценка композиционного состава тела проводилась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar model 8743 (GE Medical Systems, США) с использованием программы CoreScan (GE Healthcare, США) [9]. Оценку уровня физической активности проводили с использованием короткого международного опросника для определения физической активности International Questionnaire on Physical Activity [10].

Измерение артериального давления (АД) проводили с помощью автоматического тонометра (Omron M2 Basic, Japan) и определяли как среднее значение двух измерений.

Юренина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии департамента профессионального образования, вед. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2864-066X

Кузнецов Сергей Юрьевич – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, врач – акушер-гинеколог отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s_kuznetsov@oparina4.ru

Svetlana V. Yureneva – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2864-066X

Sergey Yu. Kuznetsov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s_kuznetsov@oparina4.ru

Таблица 1. Исходные клинико-anamнестические данные участников исследования**Table 1. Baseline clinical and history data of the study subjects**

Показатель	E2V/DNG (n=19)	E2/NOMAC (n=19)	p
Возраст, лет	47,4 (2,8)	46,5 (3,5)	0,494
ИМТ, кг/м ²	23,6 (3,3)	23,6 (2,9)	0,702
ОТ, см	78,8 (5,9)	79,0 (5,5)	0,573
ФСГ, мМЕд/мл	18,4 (11,1; 39,9)	19,9 (10,8; 41,4)	0,729
Эстрадиол, пмоль/л	127,0 (40,92; 192)	131,5 (40,9; 205,5)	0,462

Образцы крови участников исследования взяты натощак после ночного голодания на 2–4-й день менструального цикла. Определение концентрации половых гормонов в сыворотке крови (фолликулостимулирующего гормона – ФСГ, эстрадиола) и инсулина выполнялось электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Уровень лептина и адипонектина определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов DBC (Канада) и Mediasign (Германия) соответственно. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) определяли иммунотурбидиметрическим высокочувствительным методом.

Уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), аполипопротеина А1, аполипопротеина В, мочевой кислоты в сыворотке крови и глюкозы, гликированного гемоглобина в плазме крови определяли стандартными биохимическими методами. Расчет коэффициента атерогенности (КА) производили по формуле:

$$КА = (\text{общий ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$$

Для оценки чувствительности к инсулину проводили расчет индекса инсулинорезистентности (ИР) НОМА по формуле [11]:

$$\text{НОМА} = \frac{\text{уровень глюкозы (ммоль/л)} \times \text{уровень инсулина (мкЕД/мл)}}{22,5}$$

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программного пакета Statistica 13.5.0. Для всех количественных показателей проведена оценка соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате М (SD), где М – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили. Для нахождения различий между двумя группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок, в случае распределения, отличного от нормального, применяли непараметрический метод U-критерия Манна–Уитни для связанных совокупностей. Для сравнения количественных параметров в динамике при двухэтапном измерении для нормально распределенных числовых показателей использовали t-критерий Стьюдента для связанных совокупностей, в случае распределения, отличного от нормального, применяли ранговый t-критерий Уилкоксона. Величину порогового уровня значимости p принимали равной 0,05.

Таблица 2. Параметры композиционного состава тела исходно и на фоне 6 мес использования КОК, содержащих E2V/DNG и E2/NOMAC, у женщин в период менопаузального перехода**Table 2. Parameters of body composition at baseline and after 6 months of using COCs containing E2V/DNG and E2/NOMAC in females in the menopausal transition**

Показатель	E2V/DNG (n=19)			E2/NOMAC (n=19)		
	исходно	через 6 мес	p	исходно	через 6 мес	p
Масса тела, кг	67,1 (9,3)	66,9 (9,0)	0,732	64,0 (8,7)	63,6 (8,2)	0,458
Физическая активность, баллы	21,1 (12,8)	20,7 (8,7)	0,917	17,1 (7,8)	19,1 (8,3)	0,311
ИМТ, кг/м ²	23,6 (3,3)	23,7 (2,8)	0,893	23,6 (2,9)	23,7 (2,2)	0,689
ОТ, см	78,8 (5,9)	78,9 (6,2)	0,611	79,0 (5,5)	79,4 (6,0)	0,574
Содержание общей жировой ткани, %	36,9 (4,8)	37,6 (4,6)	0,261	33,1 (4,9)	33,9 (4,4)	0,398
Соотношение распределения жировой ткани андройдный/гиноидный	0,84 (0,15)	0,84 (0,13)	0,778	0,86 (0,15)	0,87 (0,13)	0,866
Масса висцеральной жировой ткани, г	583,0 (301,0; 713,5)	542,5 (417,0; 662,7)	0,674	563,0 (317,0; 683,5)	548,5 (372,2; 673,7)	0,612
Содержание мышечной ткани, %	61,4 (4,3)	61,2 (4,9)	0,310	65,5 (4,7)	64,1 (4,5)	0,091

Результаты

В результате исследования 38 пациенток из 40 закончили 6-месячный курс терапии КОК: 19 – в группе E2V/DNG, 19 – в группе E2/NOMAC. Одна пациентка из группы E2V/DNG сменила место жительства, в связи с чем оказалось невозможным провести контрольное обследование, 1 пациентка из группы E2/NOMAC прекратила прием препарата досрочно в связи с наличием ациклических кровянистых выделений из влагалища. Пациентки обеих групп сопоставимы по клинико-anamнестическим данным и исходным параметрам обследования. Средний возраст в группе E2V/DNG составил 47,4 (2,8) года, в группе E2/NOMAC – 46,5 (3,5) года (табл. 1).

У пациенток в обеих группах спустя 6 мес приема КОК значимых изменений массы и композиционного состава тела не наблюдалось, при этом уровень физической активности у женщин не отличался от исходного (табл. 2).

В группе пациенток, использующих E2V/DNG, через 6 мес терапии уровень АД, всех определяемых биохимических параметров липидного и углеводного обмена, гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина), мочевой кислоты, СРБ значимо не отличался от исходных значений. В группе пациенток, использующих E2/NOMAC в течение 6 мес, значимо увеличился по сравнению с исходными значениями уровень глюкозы натощак 4,85 (0,43) и 5,30 (0,37) ммоль/л ($p=0,002$), инсулина 4,97 (2,35) и 8,82 (4,67) мкЕд/мл ($p=0,012$), индекса НОМА 1,06 (0,54) и 1,88 (0,75); $p=0,010$ соответственно, при этом показатели оставались в пределах референсных значений. E2/NOMAC не оказывал значимого влияния на остальные метаболические параметры и уровень АД (табл. 3).

Обсуждение

Потенциальными механизмами, за счет которых КОК могут способствовать увеличению массы тела, являются задержка жидкости вследствие активации эстрогенами РААС,

Таблица 3. Метаболические параметры и уровень АД исходно и на фоне 6 мес использования КОК, содержащих E2V/DNG и E2/NOMAC, у женщин в период менопаузального перехода**Table 3. Metabolic parameters and BP level at baseline and after 6 months of using COCs containing E2V/DNG and E2/NOMAC in females in the menopausal transition**

Показатель	Группа	E2V/DNG (n=19)			E2/NOMAC (n=19)		
		исходно	через 6 мес	p	исходно	через 6 мес	p
Систолическое АД, мм. рт. ст.		116,2 (10,1)	115,2 (9,1)	0,715	120,3 (16,0)	113,5 (7,4)	0,144
Диастолическое АД, мм. рт. ст.		72,2 (11,1)	74,4 (9,8)	0,498	74,6 (10,2)	71,8 (7,8)	0,109
Холестерин общий, ммоль/л		5,38 (1,09)	5,70 (0,88)	0,239	5,04 (0,70)	5,30 (0,69)	0,222
ТГ, ммоль/л		0,88 (0,28)	1,06 (0,32)	0,206	0,91 (0,41)	1,04 (0,32)	0,399
ХС-ЛПВП, ммоль/л		1,67 (0,32)	1,70 (0,16)	0,821	1,65 (0,37)	1,70 (0,53)	0,878
ХС-ЛПНП, ммоль/л		3,54 (1,02)	3,38 (0,82)	0,450	3,01 (0,64)	3,21 (0,56)	0,386
Аполипопротеин-А1, г/л		1,74 (0,26)	1,71 (0,17)	0,655	1,82 (0,21)	1,83 (0,26)	0,637
Аполипопротеин-В, г/л		1,02 (0,11)	1,07 (0,09)	0,680	0,93 (0,20)	0,99 (0,15)	0,668
КА		2,25 (0,54)	2,18 (0,21)	0,701	2,18 (0,32)	2,49 (0,37)	0,799
Глюкоза, ммоль/л		5,06 (0,33)	4,84 (0,45)	0,264	4,85 (0,43)	5,30 (0,37)	0,002
Инсулин, мкЕд/мл		6,75 (1,77)	7,59 (3,02)	0,63	4,97 (2,35)	8,82 (4,67)	0,012
Индекс НОМА		1,48 (0,56)	1,59 (0,67)	0,862	1,06 (0,54)	1,88 (0,75)	0,010
Гликированный гемоглобин, %		5,24 (0,11)	5,22 (0,22)	0,886	5,10 (0,36)	5,08 (0,27)	0,827
Мочевая кислота, мкмоль/л		262,5 (42,9)	253,4 (49,9)	0,893	222,7 (40,9)	229,4 (41,6)	0,686
СРБ высокочувствительный, мг/л		1,48 (0,83)	1,15 (0,76)	0,593	1,54 (0,21)	1,29 (0,53)	0,655
Лептин, нг/мл		19,0 (6,89)	21,1 (5,82)	0,509	9,6 (7,6)	12,4 (7,1)	0,406
Адипонектин, мкг/мл		11,9 (8,7; 15,9)	9,1 (7,3; 15,5)	0,079	10,6 (8,1; 13,7)	10,8 (7,4; 15,1)	0,345

минералокортикоидного эффекта некоторых прогестагенов, а также увеличение подкожного жира на фоне гормонально индуцированного повышения аппетита и потребления пищи [4]. КОК, используемые в данном исследовании, содержат в составе эстрадиола валерат и 17 β -эстрадиол, которые в отличие от этинилэстрадиола имеют минимальный эффект на РААС, а прогестагены диеногест и номегэстрола ацетат не обладают минералокортикоидными свойствами [5]. Согласно результатам настоящего исследования терапия КОК с E2V/DNG и E2/NOMAC в течение 6 мес не оказывала значимого влияния на массу тела и композиционный состав тела у женщин в период менопаузального перехода.

По данным ранее проведенных исследований, использование КОК с E2V/DNG у женщин в пременопаузе не влияло на параметры композиционного состава тела [11]. Однако у женщин в период менопаузального перехода на фоне терапии отмечались благоприятные изменения: снижение массы тела, ИМТ, массы жировой ткани и соотношения ОТ/окружность бедер [12]. У женщин репродуктивного возраста использование КОК с E2/NOMAC не сопровождалось изменением массы тела и композиционного состава тела [13].

В период менопаузального перехода в условиях изменения функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси КОК с E2V/DNG и E2/NOMAC теоретически способны оказать благоприятное влияние на массу и состав тела. Изменение массы тела зависит от баланса между потреблением и расходом энергии. Суточный расход энергии на 75% обусловлен уровнем базального метаболизма. У женщин, имеющих овуляторный менструальный цикл, в лютеиновую фазу увеличение уровня прогестерона приводит к повышению температуры тела на 0,4 $^{\circ}$ C и увеличению уровня базального метаболизма на 50 ккал/сут [14]. В период менопаузального перехода количество овуляторных циклов прогрессивно снижается, в результате чего уровень прогестерона падает. Использование прогестагенов может привести к увеличению температуры тела и уровня базального метаболизма, однако не все прогестагены обладают ги-

пертермическим эффектом. В литературе имеются данные о повышении температуры тела при использовании номегэстрола ацетата, медроксипрогестерона ацетата, норэтистерона и отсутствии подобных свойств у гидрогестерона [15]. У женщин в перименопаузе циклический прием 5 мг/сут номегэстрола ацетата в течение 12 мес сопровождался увеличением уровня базального метаболизма и снижением массы жировой ткани [14]. Использование других прогестагенов (медроксипрогестерона ацетата, норэтистерона) в циклическом режиме в перименопаузе в течение 12 мес препятствовало увеличению массы тела, в то время как у женщин в группе без лечения по окончании периода наблюдения масса тела и ИМТ значительно увеличились [14]. Однако использование в постоянном режиме только прогестагенсодержащих контрацептивов – дезогестрела (в пероральной форме) и левоноргестрела (в составе внутриматочной системы) у женщин в перименопаузе в течение 12 мес привело к увеличению массы жировой ткани [14]. Результаты могут быть обусловлены типом прогестагена и различным гипертермическим эффектом. Кроме того, непрерывный режим применения прогестагенов в отличие от циклического использования может активировать контррегуляторные механизмы, снижающие их способность повышать температуру тела. В подтверждение этой точки зрения приведем тот факт, что во время беременности на фоне постоянного влияния прогестерона повышение температуры тела проявляется в первые месяцы, а затем исчезает [14].

В период менопаузального перехода повышается уровень ФСГ, который согласно исследованию P. Liu и соавт. оказывает стимулирующее влияние на биосинтез липидов в адипоцитах и их гипертрофию. Введение антител к β -субъединице ФСГ грызунам после овариэктомии привело к значительному снижению массы жировой ткани [16]. КОК, оказывая антигонадотропный эффект, у женщин в период менопаузального перехода могут уменьшить влияние ФСГ на адипоциты и таким образом препятствовать увеличению жировой массы [3, 16].

Кроме того, прогестагены DNG и NOMAC обладают антиандрогенной активностью и потенциально способны снижать уровень биодоступных андрогенов, которые в период менопаузального перехода повышаются, оказывая негативное влияние на композиционный состав тела с перераспределением жировой ткани по андрондному типу [12].

В настоящем исследовании КОК, содержащие E2V/DNG и E2/NOMAC, не оказывали значимого эффекта на липидный обмен у женщин в период менопаузального перехода. Влияние КОК на уровень липидов зависит от баланса между активностью эстрогенного компонента, его влиянием на функцию печени и выраженностью андрогенного эффекта прогестагена. Этинилэстрадиол способен увеличивать продукцию ТГ, ЛПВП и снижать ЛПНП. Прогестагены с андрогенными свойствами оказывают противоположные этинилэстрадиолу эффекты, т.е. повышают уровень ЛПНП и снижают уровень ЛПВП и ТГ. Соответственно, КОК с этинилэстрадиолом и прогестагенами, имеющими слабую андрогенную или антиандрогенную активность, демонстрируют большее увеличение ЛПВП и ТГ, чем КОК, содержащие прогестагены с выраженной андрогенной активностью [5].

КОК, содержащие эстрогены, идентичные натуральному, – E2V, 17 β -эстрадиол, оказывающие значительно меньшее влияние на функцию печени, чем этинилэстрадиол, и прогестагены DNG и NOMAC, лишённые андрогенных свойств, обладают нейтральным эффектом на липидный обмен, что подтверждается рядом исследований. В работе G. Grandi и соавт. сравнивались эффекты КОК с E2V/DNG с динамическим режимом дозирования и монофазного КОК с этинилэстрадиолом и хлормадинона ацетатом (EE/CMA). После 3 циклов использования E2V/DNG не оказывал влияния на липидные показатели, на фоне приема EE/CMA значительно повысился уровень общего ХС, ТГ, ЛПВП, апо-липопротеина А1 и аполипопротеина В [11]. Об отсутствии влияния E2V/DNG на метаболизм липидов также свидетельствуют результаты рандомизированного сравнительного исследования, в котором женщины принимали КОК с E2V/DNG с динамическим режимом дозирования или трехфазный КОК с этинилэстрадиолом и левоноргестрелом (EE/LNG) в течение 7 мес [17]. При этом сочетание в составе КОК диеногеста с этинилэстрадиолом, обладающим высокой эстрогенной активностью (30 мкг EE/2 мг DNG), увеличивало уровень ТГ, аполипопротеина А1, ЛПВП, снижало уровень ЛПНП [5].

Нейтральный эффект КОК с E2/NOMAC в отношении липидов продемонстрирован в сравнительном исследовании влияния монофазных КОК, содержащих 1,5 мг E2/2,5 мг NOMAC и 30 мкг EE/150 мкг LNG. На фоне использования обоих препаратов в течение 6 мес отсутствовали значимые изменения липидных показателей. Однако E2/NOMAC в меньшей степени оказывал влияние на липидный обмен по сравнению с EE/LNG: изменение уровня ЛПВП +1,6 и -13,1%, ЛПНП -0,5 и +6,8%, ТГ +7,5 и +17,0% соответственно [18]. Монотерапия NOMAC 5 мг/сут в циклическом режиме не влияет на метаболизм липидов [7].

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают вывод о нейтральном влиянии КОК с E2V/DNG и E2/NOMAC на липидный обмен у женщин, в том числе в период менопаузального перехода.

В ходе данного исследования КОК, содержащий E2V/DNG, не оказывал влияния на углеводный обмен, в отличие от E2/NOMAC, на фоне которого значимо увеличился уровень глюкозы и инсулина натощак, индекс НОМА. Следует отметить, что все показатели оставались в пределах референсных значений.

Гормональные контрацептивы (включая КОК), по данным литературы, могут негативно влиять на углеводный обмен у женщин, приводя к нарушению толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности, которые являются известными факторами риска сахарного диабета (СД) 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние КОК на углеводный обмен может быть обусловлено как эстрогенным, так и прогестагенным компонентом, однако данные о механизмах их действия противоречивы [1, 5]. Известно, что КОК, содержащие высокие дозы этинилэстрадиола (50 мкг) и прогестагена, связаны с нарушением углеводного обмена [5]. Прогестагены с андрогенной активностью вызывают более выраженное снижение чувствительности к инсулину по сравнению с прогестагенами с антиандрогенным действием [5]. Тем не менее Кокрановский обзор (2012 г.) продемонстрировал отсутствие существенных различий между гормональными контрацептивами по влиянию на углеводный обмен у женщин без СД [19].

В рандомизированном сравнительном исследовании при использовании в течение 7 мес E2V/DNG или EE/LNG у женщин, средний возраст которых составил 28,1 (6,1) года, в обеих группах значимых изменений параметров углеводного обмена не обнаружено. При этом E2V/DNG оказывал меньшее влияние на секрецию инсулина, чем EE/LNG [17]. В небольшом сравнительном исследовании при использовании в течение 6 мес КОК с прогестагенами, обладающими антиандрогенным эффектом – E2V/DNG и EE/CMA, продемонстрировано отсутствие влияния E2V/DNG на уровень глюкозы и инсулина, индекс НОМА. В группе EE/CMA значительно увеличился уровень инсулина и индекс НОМА [11]. В исследовании женщин с синдромом поликистозных яичников через 3 мес использования КОК с E2V/DNG получено значимое снижение уровня инсулина [5].

По данным сравнительного исследования, использование женщинами (средний возраст 28,2 [8,2] года) в течение 6 мес КОК, содержащих E2/NOMAC и EE/LNG, в обеих группах не оказывало значимого влияния на параметры углеводного обмена. При этом повышение уровня инсулина и глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста значительно более выражено в группе EE/LNG, что свидетельствует о меньшем влиянии E2/NOMAC на углеводный метаболизм [18]. Нейтральное влияние E2/NOMAC на уровень глюкозы также продемонстрировано в небольшом исследовании с участием 15 человек, средний возраст – 31,2 (6,9) года, и периодом наблюдения 3 мес [5]. Монотерапия NOMAC по 5 мг/сут у женщин в пременопаузе в течение 6 мес не оказывала значительного влияния на уровень глюкозы и инсулина [7]. Однако в литературе имеются данные о снижении чувствительности к инсулину при использовании NOMAC. В исследовании у мам как после овариэктомии сравнивалось влияние заместительной гормональной терапии с 1,5 мг эстрадиола и 1,5 мг эстрадиола в сочетании с 3,75 мг NOMAC на чувствительность к инсулину. Спустя 12 нед монотерапии эстрадиолом наблюдалось значительное повышение чувствительности к инсулину, в то время как в группе, получавшей эстрадиол в сочетании с NOMAC, и в группе контроля без лечения показатели не отличались от исходных значений. NOMAC нивелировал положительное влияние эстрадиола на чувствительность к инсулину, но данный показатель сопоставим с контрольной группой без лечения [20].

Таким образом, КОК, содержащие эстрогены, идентичные натуральным, – E2V, 17 β -эстрадиол и прогестагены DNG и NOMAC, не оказывают значительного неблагоприятного влияния на углеводный обмен. В настоящем исследовании потенциальной причиной повышения уровня глюкозы,

инсулина и индекса НОМА при использовании КОК, содержащего 17β-эстрадиол и НОМАС, может являться высокая селективность НОМАС в отношении рецепторов прогестерона. Прогестерон, воздействуя на рецепторы прогестерона в клетках поджелудочной железы и печени, участвует в регуляции синтеза инсулина и глюконеогенеза [21]. Высокий уровень прогестерона во время беременности может способствовать развитию гестационного СД [21]. В период менопаузального перехода вследствие снижения уровня прогестерона возможно уменьшение количества и экспрессии его рецепторов. Использование экзогенного прогестагена НОМАС с высокой тропностью к рецепторам прогестерона может привести к повышению экспрессии рецепторов и, как следствие, к изменениям углеводного обмена.

На результаты, полученные в ходе данного исследования, могла повлиять относительно небольшая численность пациентов в группах. В дальнейшем необходимо проведение более крупных исследований, оценивающих риск развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, принимающих КОК в период менопаузального перехода.

Заключение

КОК, содержащие эстрогены, идентичные натуральным, не влияют на композиционный состав тела и не оказывают существенного негативного эффекта на уровень АД и метаболические параметры у женщин в период менопаузального перехода, что свидетельствует о приемлемости использования этих препаратов с позиции их метаболических эффектов у данной группы пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. В.И. Комедина – концепция и дизайн исследования, анализ научного материала, сбор и обработка научного материала, статистическая обработка данных, написание текста; С.В. Юренина – концепция и дизайн исследования, анализ научного материала, редактирование текста; С.Ю. Кузнецов – инструментальный (ДЭРА) анализ, редактирование текста.

Authors' contribution: The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. VI Komedina – conception and design of the research, analysis of scientific data, obtaining data for analysis, statistic data processing, writing; SV Yureneva – conception and design of the research, analysis of scientific data, editing; SYu Kuznetsov – instrumental (DEXA) analysis, editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», протокол №2 от 07 февраля

2019 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Protocol №2 dated February 07, 2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

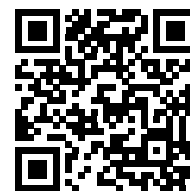
Литература/References

1. Прилепская В.Н., Серов В.Н., Назарова Н.М., и др. Руководство по контрацепции. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. 5-е изд., доп. М.: МЕДпресс-Информ, 2018 [Prilepskaya VN, Serov VN, Nazarova NM, et al. Rukovodstvo po kontratsepsi. Pod red. prof. VN Prilepskaia. 5-e izd., dop. Moscow: MEDpress-Inform, 2018 (in Russian)].
2. Cho MK. Use of Combined Oral Contraceptives in Perimenopausal Women. *Chonnam Med J.* 2018;54(3):153. DOI:10.4068/cmj.2018.54.3.153
3. Юренина С.В., Комедина В.И., Кузнецов С.Ю. Прибавка массы тела у женщин в перименопаузе: методы оценки композиционного состава тела и тактика ведения. *Акушерство и гинекология.* 2020;2:56-61 [Yureneva SV, Komedina VI, Kuznetsov SYu. Weight gain in perimenopausal women: methods for assessing the body composition and maintenance tactics. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2020;2:56-61 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.2.56-61
4. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9(1):CD003987. DOI:10.1002/14651858.CD003987.pub5
5. Grandi G, Napolitano A, Cagnacci A. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(7):779-87. DOI:10.1080/17425255.2016.1190832
6. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(1):13-24. DOI:10.1016/j.beem.2012.09.004
7. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: Effects on metabolism. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;17512433.2017.1271708. DOI:10.1080/17512433.2017.1271708
8. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(25):506-32. DOI:10.1161/CIR.0000000000000912
9. Messina C, Albano D, Gitto S, et al. Body composition with dual energy X-ray absorptiometry: From basics to new tools. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10:1687-98. DOI:10.21037/QIMS.2020.03.02
10. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Оценка уровня физической активности у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в Российской Федерации (ФАКТОР-РФ): обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина.* 2020;23(3):7-19. [Drapkina OM, Shepel RN. Assessment of the level of physical activity in patients with overweight and obesity in the Russian Federation (FACTOR-RF): argumentation and study design. *Profilakticheskaia meditsina.* 2020;23(3):7-19 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed2020230317
11. Grandi G, Piacenti I, Volpe A, et al. Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(9):676-80. DOI:10.3109/09513590.2014.922947
12. Paoletti AM, Lello S, Di Carlo C, et al. Effect of Estradiol valerate plus dienogest on body composition of healthy women in the menopausal transition: a prospective one-year evaluation. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(1):61-4. DOI:10.3109/09513590.2015.1079175
13. Manuela N, Maria Elena M, Valentina C, et al. Body composition and psychological improvement in healthy premenopausal women assuming the oral contraceptive containing micronized estradiol (E2) and nomegestrol acetate (НОМАС). *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(12):958-62. DOI:10.1080/09513590.2017.1322574

14. Napolitano A, Zanin R, Palma F, et al. Body composition and resting metabolic rate of perimenopausal women using continuous progestogen contraception. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2016;21(2):168-75. DOI:10.3109/13625187.2015.1079610
15. Cagnacci A, Arangino S, Baldassari F, et al. A comparison of the central effects of different progestins used in hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2004;48(4):456-62. DOI:10.1016/j.maturitas.2003.10.003
16. Liu P, Ji Y, Yuen T, et al. Blocking FSH induces thermogenic adipose tissue and reduces body fat. *Nature*. 2017;546(7656):107-12. DOI:10.1038/nature22342
17. Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and Haemostatic Effects of Estradiol Valerate/Dienogest, a Novel Oral Contraceptive. *Clin Drug Investig*. 2011;31(8):573-84. DOI:10.2165/11590220-000000000-00000
18. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2011;16(6):444-57. DOI:10.3109/13625187.2011.604450
19. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. In: LM Lopez, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, 2012. DOI:10.1002/14651858.CD006133.pub4
20. Wagner JD, Thomas MJ, Williams JK, et al. Insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in ovariectomized monkeys with estradiol alone or combined with norgestrel acetate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):896-901. DOI:10.1210/jcem.83.3.4628
21. Lee SR, Choi WY, Heo JH, et al. Progesterone increases blood glucose via hepatic progesterone receptor membrane component 1 under limited or impaired action of insulin. *Sci Rep*. 2020;10:16316. DOI:10.1038/s41598-020-73330-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU