

Влияние способа введения менопаузальной гормональной терапии на метаболический профиль и индекс стеатоза печени у женщин с коморбидной патологией в периоде естественной менопаузы

С.В. Дора, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Дора, doras2001@mail.ru

Для цитирования: Дора С.В. Влияние способа введения менопаузальной гормональной терапии на метаболический профиль и индекс стеатоза печени у женщин с коморбидной патологией в периоде естественной менопаузы. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (19): 12–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-19-12-20

Цель – сравнить влияние 12-месячной трансдермальной и пероральной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на динамику климактерического синдрома, антропометрических показателей, кардиометаболических, гепатальных маркеров, индекса стеатоза печени у пациенток в постменопаузе с отягощенным метаболическим анамнезом для определения оптимального пути введения МГТ.

Материал и методы. В проспективное сравнительное когортное исследование, проведенное на базе ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (2022–2025 гг.), было включено 72 женщины в периоде естественной менопаузы с климактерическим синдромом умеренной степени (≥ 12 баллов по шкале Грина). Пациенток разделили на две группы: 33 женщины первой группы применяли трансдермальный гель эстрадиола 1,5 мг/сут + микронизированный прогестерон 100 мг/сут перорально, 39 женщин второй – эстрадиола валерат 2 мг/сут перорально + диеногест 2 мг/сут или дидрогестерон 10 мг/сут. Оценивали динамику симптомов по шкале Грина, антропометрические показатели, состав тела (биоимпедансометрия), липидный профиль, уровни печеночных ферментов, глюкозы, инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ). Рассчитывали индексы инсулинорезистентности и стеатоза печени. Статистический анализ выполнен с использованием StatTech v. 4.8.8.

Результаты. Исходно группы были сопоставимы по всем параметрам ($p > 0,05$). К 12-му месяцу в обеих группах достигнуто сопоставимое снижение выраженности климактерического синдрома (редукция общего балла по шкале Грина на 60,3–65,1%; $p < 0,001$ внутри групп; межгрупповые различия недостоверны, $p = 0,62$).

При этом трансдермальная МГТ продемонстрировала преимущества в отношении метаболических показателей: достоверное снижение массы тела, индекса массы тела, окружности талии ($\Delta -2,5 \pm 1,9$ см; $p = 0,021$ межгрупповое), процента жировой массы ($\Delta -6,1\%$; $p = 0,033$) и увеличение мышечной массы ($\Delta +0,6$ кг; $p = 0,047$). В группе пероральной терапии изменения были недостоверны. Индекс стеатоза печени в группе трансдермальной МГТ снизился на $18,5 \pm 4,2$ балла ($p < 0,001$), в группе пероральной – лишь на $6,6 \pm 5,1$ балла ($p = 0,04$; $p = 0,018$ между группами). Отмечалось также более выраженное снижение уровней триглицеридов (-29 и -9% соответственно; $p = 0,024$), гамма-глутамилтранспептидазы, индекса инсулинорезистентности ($-0,57$ против $-0,07$; $p = 0,008$) и вчСРБ (-39 и -10% соответственно; $p = 0,031$) при трансдермальном способе.

Заключение. Трансдермальная и пероральная МГТ обладают эквивалентной клинической эффективностью в купировании климактерического синдрома. Однако трансдермальный путь введения имеет существенные преимущества в отношении коррекции компонентов состава тела, показателей инсулинорезистентности, системного воспаления и индекса стеатоза печени. У пациенток с абдоминальным ожирением, дислипидемией и высоким риском развития метаболически ассоциированной жировой болезни печени в рамках персонализированного подхода предпочтительно применение трансдермальной МГТ.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, трансдермальный путь введения, пероральный путь введения, метаболический профиль, стеатоз печени, индекс жировой дистрофии печени, инсулинорезистентность, коморбидность, кардиометаболический риск



Введение

Менопаузальный переход представляет собой сложный многокомпонентный процесс, сопровождающийся не только выраженными климактерическими проявлениями – вазомоторными (приливы, ночная потливость), психоэмоциональными (тревожность, лабильность настроения, нарушения сна), соматовегетативными и урогенитальными симптомами (сухость слизистых оболочек, диспареуния, рецидивирующие инфекции) [1], но и глубокими системными метаболическими перестройками [2]. Эти изменения нередко взаимно отягощают друг друга, формируя порочный круг, и выступают независимыми триггерами прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, которая остается ведущей причиной заболеваемости и смертности в постменопаузе [3].

Центральным звеном патогенеза метаболических нарушений в менопаузе является дефицит эстрогенов [4]. Эстрогеновые рецепторы (альфа и бета) экспрессируются в ключевых метаболически активных тканях – адипоцитах, гепатоцитах, скелетной мускулатуре, эндотелии сосудов и клетках поджелудочной железы [4]. Снижение концентрации эстрадиола приводит к нарушению регуляции липолиза и липогенеза, что способствует перераспределению жировой ткани по висцеральному типу [4]. Висцеральная жировая ткань в отличие от подкожной характеризуется высокой метаболической активностью: она секретирует провоспалительные адипокины (лептин, резистин, висфатин, хемерин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 6), снижает продукцию адипонектина и способствует развитию инсулинорезистентности [4–6]. Одновременно формируются атерогенная дислипидемия и системное воспаление низкой степени, что в совокупности создает благоприятный фон для прогрессирования эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [3, 7].

В условиях исходной метаболической полиморбидности (абдоминальное ожирение, предиабет, дислипидемия, артериальная гипертензия) климактерический синдром приобретает особое клиническое значение. Он не только существенно снижает качество жизни, но и выступает катализатором ускоренного формирования кардиометаболического риска [3]. По данным эпидемиологических исследований, у женщин в постменопаузе с метаболическими нарушениями вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта миокарда возрастает более чем в два и три раза соответственно [8], а риск метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) увеличивается пропорционально степени инсулинорезистентности и висцерального ожирения [9].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) остается наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом коррекции климактерических симптомов, демонстрируя высокую результативность в купировании вазомоторных, психоэмоциональных и урогенитальных проявлений, а также в профилактике остеопороза [10]. Накопленные данные позволяют рассматривать МГТ как потенциальный инструмент модуляции кардиометаболических нарушений [10],

особенно при своевременном назначении в рамках концепции окна терапевтических возможностей [11] – периода, когда сосудистая стенка еще сохраняет чувствительность к эстрогенам, а атеросклеротические изменения носят обратимый характер.

Между тем в клинической практике остается актуальной дилемма выбора оптимального пути введения эстрогенов. Пероральные формы подвергаются интенсивному печеночному метаболизму вследствие эффекта первичного прохождения, при котором значительная часть препарата метаболизируется в печени до поступления в системный кровоток [12–14]. Этот процесс может сопровождаться стимуляцией синтеза триглицеридов, белков острой фазы, включая С-реактивный белок (СРБ), факторов свертывания и ангиотензиногена [13, 14], что потенциально повышает риск тромботических осложнений [15].

Трансдермальные препараты, минуя портальную систему кровообращения, обеспечивают более стабильные физиологические концентрации эстрадиола, имитируя фолликулярную фазу менструального цикла [13]. Такой путь введения лишен выраженного влияния на печеночный синтез и ассоциирован с более низким риском венозных тромбозных осложнений [13, 15]. Он предпочтителен для женщин с метаболическими нарушениями и заболеваниями печени [11]. Тем не менее сравнительная эффективность различных способов введения МГТ в отношении метаболических показателей и МАЗБП остается недостаточно изученной [9]. Отсутствие крупных рандомизированных исследований влияния МГТ на стеатоз печени ограничивает возможности персонализированного подхода [16]. Цель исследования – сравнить влияние 12-месячной трансдермальной и пероральной МГТ на динамику климактерического синдрома, антропометрических параметров, биохимических маркеров кардиометаболического и гепатального профиля, показателей жесткости печени у пациенток в постменопаузе с отягощенным метаболическим анамнезом для определения оптимального способа введения МГТ в данной группе риска.

Материал и методы

В проспективное сравнительное когортное исследование, проведенное на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» в период с 2022 по 2025 г., было включено 72 женщины в периоде естественной менопаузы, подписавшие информированное добровольное согласие на участие. Средний возраст женщин составил $51,3 \pm 3,1$ года, длительность менопаузы – $31,2 \pm 13,4$ месяца. Пациентки были разделены на две группы в зависимости от способа введения МГТ. Группы были строго сопоставимы по индексу массы тела (ИМТ) (различия не более $\pm 1,5$ кг/м²), длительности менопаузы (± 6 месяцев), сроку начала терапии (в пределах окна терапевтических возможностей) и предполагаемой длительности наблюдения (12 месяцев). В первой группе (трансдермальная МГТ; n = 33) применяли гель эстрадиола в дозе 2,5 г/сут

(что соответствует 1,5 мг эстрадиола) трансдермально в комбинации с микронизированным прогестероном 100 мг/сут перорально (непрерывный режим), во второй (пероральная МГТ; n = 39) – эстрадиола валерат 2 мг/сут перорально в комбинации с диеногестом 2 мг/сут или дидрогестероном 10 мг/сут.

Критерии включения:

- ИМТ в диапазоне 25–35 кг/м²;
- наличие климактерических проявлений (оценка по модифицированной шкале менопаузального рейтинга ≥ 12 баллов);
- добровольное информированное согласие на проведение МГТ.

Сопутствующая базовая терапия была сопоставима между группами:

- антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина в комбинации с антагонистами кальция или диуретиками) получали 52% пациенток;
- гиполипидемическую терапию (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: аторвастатин 10–20 мг или розувастатин 5–10 мг) – 26% пациенток.

Дозы сопутствующих препаратов оставались стабильными не менее шести месяцев до включения в исследование.

Сбор клинических данных осуществляли с помощью анкетирования и оценки качества жизни по модифицированной шкале Грина [17]. Шкала Грина предназначена для количественной оценки выраженности климактерических симптомов и включает пункты, сгруппированные в субшкалы психологических, соматических и вазомоторных проявлений [17]. Интерпретация результатов:

- 1–11 баллов – слабая степень выраженности симптомов;
- 12–19 баллов – средняя степень тяжести (рекомендуется гормональная заместительная терапия);
- ≥ 20 баллов – тяжелая форма синдрома (требует динамического наблюдения акушера-гинеколога и эндокринолога для контроля состояния и подбора индивидуальной терапии).

Артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений измеряли после десятиминутного отдыха в положении сидя. Проводили стандартную антропометрию: массу тела (кг) и рост измеряли на калиброванных весах и ростомере, окружность талии (ОТ) – на уровне середины расстояния между нижним краем реберной дуги и верхним краем подвздошной кости, окружность бедер (ОБ) – по наиболее выступающим точкам большого вертела и ягодиц. Рассчитывали ИМТ (кг/м²) и индекс «талия/бедро» (ИТБ = ОТ/ОБ). Состав тела оценивали методом биоимпедансметрии (BIA) на сертифицированном анализаторе с определением жировой (%) и мышечной (кг) массы.

Забор венозной крови для биохимического анализа осуществляли натощак после 12-часового ночного голодания. В сыворотке крови определяли:

- липидный профиль (уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности, триглицеридов (ТГ));
- активность печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП));
- концентрацию глюкозы и инсулина натощак;
- высокочувствительный СРБ (вчСРБ) (мг/л).

Все анализы выполняли стандартизированными ферментативными и иммуноферментными методами на автоматическом анализаторе.

Для интегральной оценки инсулинорезистентности рассчитывали триглицерид-глюкозный индекс (ТyG) по формуле [18, 19]:

$$\text{TyG} = \text{Ln} [\text{триглицериды (мг/дл)} \times \text{глюкоза (мг/дл)} / 2].$$

Для оценки вероятности стеатоза печени рассчитывали индекс жировой дистрофии печени (FLI) по валидированной формуле, включающей ИМТ, ОТ, уровни ТГ и ГГТП [20]. Значения FLI интерпретировали в диапазоне 0–100; количество баллов > 60 указывало на высокий риск стеатоза [20].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного пакета StatTech v. 4.8.8 (ООО «Статтех», Россия).

Нормальность распределения количественных признаков оценивали на основании критерия Шапиро – Уилка (ввиду размера выборки $n < 50$ в группах). При нормальном распределении показатели описывали как среднее (M) и стандартное отклонение (SD) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ), при ненормальном – как медиану (Me) и межквартильный размах (Q₁–Q₃). Категориальные данные представлены в абсолютных значениях и процентах.

Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам применяли:

- t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении);
- критерий Манна – Уитни (при ненормальном распределении).

Сравнение категориальных переменных в таблицах сопряженности 2×2 проводили с помощью точного критерия Фишера (при ожидаемой частоте менее 5) либо критерия χ^2 Пирсона.

Динамику показателей внутри каждой группы (до и после лечения через 12 месяцев) оценивали на основании:

- парного t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении разностей);
- критерия Уилкоксона (при ненормальном распределении разностей).

Корреляционный анализ выполняли с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении признаков) или рангового коэффициента Спирмена (при ненормальном распределении).

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Предварительный анализ подтвердил статистическую сопоставимость групп по всем демографическим, антропометрическим и клинико-лабораторным



показателям ($p > 0,05$), что позволило корректно сравнить терапевтические эффекты. На момент включения в исследование пациентки обеих групп имели климактерический синдром средней степени тяжести. Динамика качества жизни и симптоматики по шкале Грина представлена на рис. 1 и 2.

На этапе включения в исследование пациентки обеих групп имели сопоставимую степень выраженности климактерического синдрома, соответствующую тяжелой степени выраженности (более 20 баллов по шкале Грина). Средний общий балл составил $48,2 \pm 5,1$ в группе трансдермальной МГТ и $45,1 \pm 5,4$ в группе пероральной МГТ. Статистически значимых различий между группами на старте не выявлено ($p = 0,62$), что подтверждает успешную рандомизацию и валидность последующего сравнения терапевтической эффективности.

К 12-му месяцу терапии в обеих группах зафиксировано статистически значимое снижение выраженности симптомов ($p = 0,001$ для внутригруппового сравнения): в группе трансдермальной МГТ общий балл уменьшился с $48,2 \pm 5,1$ до $16,8 \pm 3,2$, в группе пероральной МГТ – с $45,1 \pm 5,4$ до $17,9 \pm 3,6$. Межгрупповое сравнение итоговых показателей не выявило достоверных различий ни по динамике общего балла ($p = 0,62$), ни по доле пациенток, достигших целевого уровня контроля симптомов: критерий «средняя степень синдрома» зафиксирован у 93,9% пациенток группы трансдермальной МГТ и у 89,7% – группы пероральной МГТ ($p = 0,48$).

Помимо оценки субъективной симптоматики важным аспектом исследования стал анализ объективных маркеров метаболического профиля, прежде всего динамики массы тела и параметров распределения жировой ткани. С учетом установленной связи эстрогенного дефицита с перераспределением жира по висцеральному типу и развитием саркопенического ожирения в менопаузе проведена сравнительная оценка антропометрических показателей в обеих группах исходно и через 12 месяцев терапии (табл. 1).

Анализ объективных метаболических маркеров выявил статистически значимые межгрупповые различия в динамике жирового и мышечного компонентов состава тела. Наиболее выраженные различия обнаружены по показателям висцерального ожирения: в группе трансдермальной МГТ ОТ достоверно уменьшилась на $2,5 \pm 1,9$ см ($p = 0,03$ внутри группы), а ИТБ – на $0,02 \pm 0,02$, тогда как в группе пероральной МГТ динамика была минимальной (Δ ОТ $-0,5 \pm 2,2$ см; Δ ИТБ $0,00 \pm 0,03$). Межгрупповые различия по этим параметрам достигли статистической значимости ($p = 0,021$ и $p = 0,019$ соответственно).

Результаты биоимпедансного анализа подтвердили благоприятное влияние трансдермального способа введения на компонентный состав тела: в данной группе процент жировой массы снизился с $48,9 \pm 3,1$ до $42,8 \pm 2,9$ (Δ $-6,1\%$; $p < 0,01$ внутри группы) при одновременном увеличении скелетно-мышечной массы на $0,6 \pm 0,7$ кг. В группе пероральной МГТ изменения жировой (Δ $-0,4\%$) и мышечной (Δ $-0,1$ кг) массы оказались недостоверными. Межгрупповое сравнение

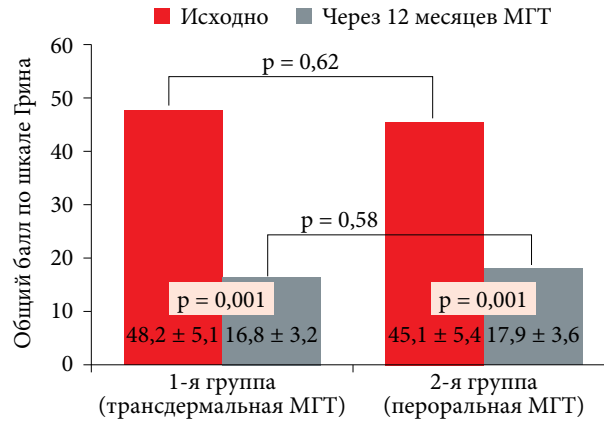


Рис. 1. Динамика общего балла по модифицированной шкале Грина у пациенток с климактерическим синдромом на фоне трансдермальной и пероральной МГТ

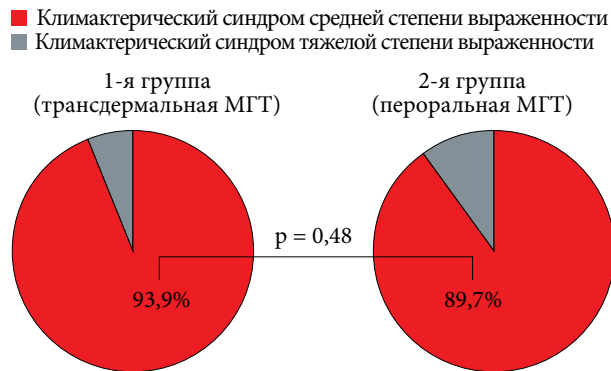


Рис. 2. Выраженность климактерического синдрома через 12 месяцев лечения

подтвердило преимущества трансдермальной терапии как по редукции жирового компонента ($p = 0,033$), так и по динамике мышечной массы ($p = 0,047$).

Таким образом, к 12-му месяцу терапии в группе трансдермальной МГТ зафиксировано достоверное снижение массы тела, ИМТ, ОТ и процента жировой массы при одновременном увеличении скелетно-мышечной массы, тогда как пероральный режим не оказал статистически значимого влияния на указанные параметры. Эти результаты согласуются с международными данными, демонстрирующими, что трансдермальный путь введения эстрадиола не индуцирует гиперинсулинемию [12], не повышает уровень СРБ [13] и фибриногена [13], не стимулирует висцеральный липогенез [12]. Современные систематические обзоры подтверждают, что трансдермальные формы ассоциированы с более благоприятным ремоделированием жировой ткани и сохранением мышечного компонента [22], что снижает кардиометаболический риск у женщин с избыточной массой тела и абдоминальным ожирением [25, 26]. Следовательно, при наличии метаболических нарушений или склонности к висцеральному ожирению трансдермальная МГТ представляет собой патогенетически обоснованный выбор, обеспечивающий не только эффективное купирование климактерической симптоматики,

Таблица 1. Динамика антропометрических показателей и параметров состава тела у пациенток с климактерическим синдромом на фоне трансдермальной и пероральной МГТ (исходно и через 12 месяцев)

Параметр	1-я группа (трансдермальная МГТ; n = 33)	2-я группа (пероральная МГТ; n = 39)	p
Масса тела, кг:			
■ до лечения	78,4 ± 6,2*	79,1 ± 6,8*	НД
■ через 12 месяцев терапии	76,9 ± 6,0*	79,3 ± 6,9*	НД
p	0,04*	НД*	
ИМТ, кг/м ² :			
■ до лечения	30,2 ± 2,8*	30,5 ± 3,0*	НД
■ через 12 месяцев	29,9 ± 2,7*	30,6 ± 3,1*	НД
Δ ИМТ, кг/м ²	-0,3 ± 0,4	+0,1 ± 0,5	0,038
p	НД*	НД*	
ОТ, см:			
■ до лечения	94,3 ± 5,1*	95,1 ± 5,4*	НД
■ через 12 месяцев	91,8 ± 4,6*	94,6 ± 5,3*	НД
Δ ОТ, см	-2,5 ± 1,9	-0,5 ± 2,2	0,021
p	0,03*	НД*	
ОБ, см:			
■ до лечения	108,2 ± 4,9*	108,9 ± 5,2*	НД
■ через 12 месяцев	107,5 ± 4,7*	108,7 ± 5,1*	НД
Δ ОБ, см	-0,7 ± 1,8	-0,2 ± 2,0	НД
p	НД*	НД*	
ИТБ			
■ до лечения	0,87 ± 0,04*	0,87 ± 0,05*	НД
■ через 12 месяцев	0,85 ± 0,03*	0,87 ± 0,04*	НД
Δ ИТБ	0,02 ± 0,02	0,0 ± 0,03	0,019
p	НД	НД	
Жировая масса (BIA), %:			
■ до лечения	48,92 ± 3,1*	47,5 ± 3,3*	НД
■ через 12 месяцев	42,8 ± 2,9*	47,1 ± 3,2*	НД
Δ жировой массы (BIA)	-6,1 ± 1,4	-0,4 ± 1,5	0,033
p	0,01	НД	
Мышечная масса (BIA), кг:			
■ до лечения	25,6 ± 1,6*	26,6 ± 1,7*	НД
■ через 12 месяцев	26,2 ± 1,5*	26,5 ± 1,6*	НД
Δ мышечной массы (BIA)	+0,6 ± 0,7	-0,1 ± 0,5	0,047
p	НД*	НД*	

* p < 0,05.

Примечание. НД – различия статистически недостоверны (p ≥ 0,05).

но и объективное улучшение антропометрических и биоимпедансных показателей.

Важным компонентом оценки эффективности МГТ стал анализ биохимических маркеров, ассоциированных с метаболической дисфункцией печени и сердечно-сосудистым риском. Оценивались следующие показатели: FLI, уровни ТГ, ГГТП, TuG и vСРБ. Эти параметры позволяют комплексно охарактеризовать влияние различных способов введения эстрогенов на гепатоцеллюлярный метаболизм, инсулинорезистентность и системное воспаление – ключевые звенья патогенеза МАЖБП и атеросклероза в периоде менопаузы (табл. 2).

Исходно группы были сопоставимы по всем исследуемым биохимическим маркерам (p > 0,05). FLI, отражающий вероятность стеатоза печени, в обеих группах соответствовал высокому риску (> 60 баллов): 66,4 ± 9,8 в группе трансдермальной МГТ и 65,8 ± 10,2 в группе пероральной терапии (p = 0,79). Через 12 месяцев наблюдения в группе трансдермальной МГТ отмечалось достоверное снижение FLI на 18,5 ± 4,2 балла (p < 0,001), что переводит средний показатель из категории высокого риска в пограничный

(40–60 баллов). В группе пероральной МГТ снижение составило лишь 6,6 ± 5,1 балла (p = 0,04), однако средний балл остался в зоне высокого риска. Межгрупповое сравнение динамики выявило статистически значимое преимущество трансдермального способа введения (p = 0,018).

Аналогичная тенденция зафиксирована для липидных и воспалительных маркеров. Уровень ТГ в группе трансдермальной МГТ снизился на 0,7 ± 0,3 ммоль/л (-29%) против 0,2 ± 0,4 ммоль/л (-9%) в группе пероральной терапии; различия в динамике статистически значимы (p = 0,024). Активность ГГТП, отражающая цитолиз гепатоцитов и окислительный стресс в печени, достоверно уменьшилась только в группе трансдермальной МГТ (Δ -14 ± 7 Ед/л; p < 0,001), тогда как в группе пероральной терапии изменения были минимальными и недостоверными (Δ -3 ± 8 Ед/л); межгрупповое сравнение динамики также подтвердило преимущество трансдермального способа введения (p = 0,012).

Особого внимания заслуживает динамика TuG – интегрального маркера инсулинорезистентности. В группе трансдермальной МГТ зафиксировано его снижение на 0,57 ± 0,22 (p < 0,001), что свидетельствует о значимом



улучшении чувствительности к инсулину. В группе пероральной терапии изменение составило лишь $-0,07 \pm 0,28$ ($p = 0,11$). Межгрупповое различие динамики достигло высокой статистической значимости ($p = 0,008$). Уровень вчСРБ, отражающий системное воспаление низкой степени, в группе трансдермальной МГТ достоверно снизился на $1,3 \pm 0,6$ мг/л (-39% ; $p < 0,001$), тогда как в группе пероральной терапии уменьшение составило $0,3 \pm 0,8$ мг/л (-10%). Сравнение динамики также подтвердило преимущество трансдермального пути ($p = 0,031$). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном противовоспалительном эффекте чрескожного эстрадиола у пациенток с метаболической полиморбидностью.

Обсуждение

Полученные данные указывают на сопоставимую клиническую эффективность трансдермальной и пероральной МГТ в купировании климактерического синдрома умеренной степени. Это согласуется с международными данными, подтверждающими эквивалентность обоих путей введения в контроле климактерической симптоматики [15, 16]. Исходная статистическая сопоставимость групп ($p > 0,05$) обеспечила методологическую валидность сравнения: к 12-му месяцу терапии общий балл по шкале Грина достоверно снизился на $60,3-65,1\%$ в обеих когортах ($p < 0,001$ внутри групп). При этом межгрупповые различия отсутствовали как по итоговой динамике ($p = 0,62$), так и по доле пациенток, перешедших в категорию более легкой степени выраженности климактерического синдрома ($93,9$ против $89,7\%$; $p = 0,48$). В силу доказанной эквивалентности клинического ответа выбор формы МГТ, согласно современным рекомендациям, целесообразно осуществлять на основе индивидуального профиля безопасности, сопутствующих рисков и предпочтений

пациентки, а не ожидаемой разницы в симптоматическом эффекте [15, 21].

Несмотря на эквивалентный клинический ответ, трансдермальный путь введения продемонстрировал существенные преимущества в отношении метаболического профиля и композитного состава тела. К 12-му месяцу терапии в данной группе достоверно снизились масса тела, ИМТ, ОТ и процент жировой массы при одновременном увеличении скелетно-мышечной массы, тогда как пероральный путь не оказал статистически значимого влияния на указанные параметры. Эти результаты согласуются с данными метаанализа L. Shi и соавт., подтвердившими, что гормональная терапия у женщин в постменопаузе ассоциирована с увеличением тощей массы тела (SMD $0,32$; 95% ДИ $0,02-0,61$) и снижением жировой массы (SMD $-0,30$; 95% ДИ: $-0,51--0,09$) по сравнению с плацебо [22].

Кроме того, выявлено преимущественное влияние трансдермальной МГТ на биохимические маркеры метаболической дисфункции печени, инсулинорезистентности и системного воспаления. К 12-му месяцу терапии в этой группе достоверно снизились FLI – на $18,5 \pm 4,2$ балла, уровень ТГ – на 29% , активность ГГТП, γ ГТ и уровень вчСРБ, тогда как пероральный режим продемонстрировал значительно менее выраженную динамику по всем параметрам (межгрупповые различия: $p = 0,008-0,024$). Эти результаты согласуются с данными S.E. Kim и соавт. о снижении распространенности МАЖБП с 24 до $17,3\%$ в группе трансдермальной МГТ и ее увеличении с $25,3$ до $29,4\%$ в группе пероральной терапии [23].

Анализ литературы показал, что на текущий момент отсутствуют исследования, непосредственно оценивающие влияние МГТ на показатели сдвиговой эластографии у женщин в постменопаузе. Имеющиеся работы затрагивают лишь влияние МГТ на стеатоз пе-

Таблица 2. Динамика биохимических маркеров метаболической дисфункции печени и сердечно-сосудистого риска у пациенток в менопаузе на фоне трансдермальной и пероральной МГТ (12 месяцев наблюдения)

Параметр	1-я группа (трансдермальная МГТ; n = 33)	2-я группа (пероральная МГТ; n = 39)	p
FLI (0–100):			
■ до лечения	$66,4 \pm 9,8$	$65,8 \pm 10,2$	НД
■ через 12 месяцев	$47,9 \pm 8,5$	$59,2 \pm 9,6$	НД
p	0,01	0,05	
Уровень ТГ, ммоль/л:			
■ до лечения	$2,4 \pm 0,7$	$2,3 \pm 0,6$	НД
■ через 12 месяцев	$1,7 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,5$	НД
p	0,02	НД	
Уровень ГГТП, Ед/л:			
■ до лечения	$42,02 \pm 8,02$	$41,31 \pm 14,21$	НД
■ через 12 месяцев	$28,33 \pm 9,78$	$38,02 \pm 11,01$	0,02
p	0,01	0,04	
γГТ:			
■ до лечения	$9,02 \pm 0,38$	$8,98 \pm 0,41$	НД
■ через 12 месяцев	$8,45 \pm 0,31$	$8,91 \pm 0,36$	НД
p	0,04	НД	
Уровень вчСРБ, мг/л:			
■ до лечения	$3,3 \pm 1,2$	$3,1 \pm 1,1$	НД
■ через 12 месяцев	$2,0 \pm 0,7$	$2,8 \pm 0,9$	НД
p	0,04	НД	

Примечание. НД – различия статистически недостоверны ($p \geq 0,05$).

чени с использованием расчетных индексов (например, FLI, HSI) [24] либо фокусируются на изучении МАЖБП без оценки эластографических параметров в динамике терапии [23].

Выявленные метаболические преимущества трансдермальной формы объясняются отсутствием эффекта первичного печеночного прохождения, характерного для пероральных эстрогенов [13]. Минуя порталную систему, трансдермальный эстрадиол не индуцирует синтез богатых триглицеридами липопротеинов, не стимулирует висцеральный липогенез и не усугубляет инсулинорезистентность [12]. Метаанализ M. Doma и соавт., включивший восемь рандомизированных клинических исследований (n = 885), подтвердил, что пероральные эстрогены ассоциированы с достоверным повышением уровня ТГ (MD 19,82 мг/дл; 95% ДИ 6,85–32,78; p < 0,01) по сравнению с трансдермальным способом введения. В то же время значимых различий в уровнях общего холестерина и ЛПНП не выявлено [25]. Напротив, пероральные эстрогены, как было показано, способствуют накоплению жира в абдоминальной области, изменяя функцию

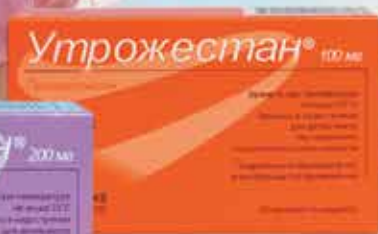
адипоцитов через эстрогеновые рецепторы, что напрямую модулирует распределение жировой ткани и липидный обмен [4]. Наши данные о снижении жировой массы и увеличении скелетно-мышечной массы на фоне трансдермальной МГТ согласуются с современными данными систематических обзоров и метаанализов, подтверждающими, что такой путь введения ассоциирован с более благоприятным ремоделированием жировой ткани, сохранением мышечного компонента, улучшением инсулиновой чувствительности и снижением риска МАЖБП у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом [22–25]. Таким образом, при наличии метаболических нарушений, признаков стеатоза печени или повышенного сердечно-сосудистого риска трансдермальная МГТ представляет патогенетически обоснованный выбор (например, Эстрогель®), обеспечивающий не только эффективное купирование климактерической симптоматики, но и объективное улучшение ключевых биохимических маркеров, ассоциированных с долгосрочным прогнозом метаболического здоровья в постменопаузе. ❀

Литература

1. Santoro N., Roeca C., Peters B.A., Neal-Perry G. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (1): 1–15.
2. Lambrinoudaki I., Paschou S.A., Armeni E., Goulis D.G. The interplay between diabetes mellitus and menopause: clinical implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022; 18 (10): 608–622.
3. El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M., 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): e506–e532.
4. Lizcano F. Roles of estrogens, estrogen-like compounds, and endocrine disruptors in adipocytes. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 921504.
5. Mauvais-Jarvis F. Estrogen and androgen receptors: regulators of fuel homeostasis and emerging targets for diabetes and obesity. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011; 22 (1): 24–33.
6. Hemat Jouy S., Mohan S., Scichilone G., et al. Adipokines in the crosstalk between adipose tissues and other organs: implications in cardiometabolic diseases. *Biomedicines.* 2024; 12 (9): 2129.
7. Ryczkowska K., Adach W., Janikowski K., et al. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship? *Arch. Med. Sci.* 2022; 19 (2): 458–466.
8. Tao J., Li B., Sun H., et al. Association between metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women: a cohort study. *Diabetes Obes/ Metab.* 2025; 27 (2): 1004–1012.
9. Pafili K., Paschou S.A., Armeni E., et al. Non-alcoholic fatty liver disease through the female lifespan: the role of sex hormones. *J. Endocrinol. Invest.* 2022; 45 (9): 1609–1623.
10. Zhang G.Q., Chen J.L., Luo Y., et al. Menopausal hormone therapy and women's health: an umbrella review. *PLoS Med.* 2021; 18 (8): e1003731.
11. Paschou S.A., Athanasiadou K.I., Papanas N. Menopausal hormone therapy in women with type 2 diabetes mellitus: an updated review. *Diabetes Ther.* 2024; 15 (4): 741–748.
12. Lan X.H., Cai Sh., Li G., et al. Effects of transdermal 17β-estradiol + norethisterone acetate on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women: a meta-analysis of data from randomized, controlled trials. *Clin. Ther.* 2023; 45 (11): e222–e233.
13. Goodman M.P. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *J. Womens Health (Larchmt.).* 2012; 21 (2): 161–169.
14. Polyzos S.A., Lambrinoudaki I., Goulis D.G. Menopausal hormone therapy in women with dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Hormones (Athens).* 2022; 21 (3): 375–381.
15. Goldštajn M.Š., Mikuš M., Ferrari F.A., et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2023; 307 (6): 1727–1745.
16. Polyzos S.A., Goulis D.G. Menopause and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Maturitas.* 2024; 186: 108024.

Утрожестан® + Эстрожель®

оптимальный дуэт
для безопасного старта МГТ
и сохранения качества
жизни женщины



Доказанная эффективность:

- устранение вазомоторных и психоэмоциональных симптомов^{1,4,8}
- профилактика остеопороза^{1,3}



Оптимальная безопасность:

- минимальный риск ВТЭ, ССЗ, ЖКБ и рака молочной железы⁵⁻¹⁰



Хорошая переносимость – низкий процент отказов от терапии¹¹



Гибкий режим приёма^{1,2,8}

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. Листок-вкладыш Эстрожель®, 0,6 мг/г, гель трансдермальный, <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. 2. Листок-вкладыш Утрожестан® 100, 200 мг®, <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. 3. Tzay-Shing Yang. A Clinical Trial of 3 Doses of Transdermal 17 β -estradiol for Preventing Postmenopausal Bone Loss: A Preliminary Study J Chin Med Assoc • May 2007. 4. Prior JC, Cameron A, Fung M, Hitchcock CL, Janssen P, Lee T, Singer J. Oral micronized progesterone for perimenopausal night sweats and hot flashes: a Phase III Canada-wide randomized placebo-controlled 4 month trial. Sci Rep. 2023 Jun 5; 13(1): 9082, 10. 5. Fournier A, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2008 Mar 10; 26(8): 1260–8. 6. Løkkegaard E, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. Eur Heart J. 2008 Nov; 29(21): 2660–8. 7. Canonico M, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation. 2007 Feb 20; 115(7): 840–5. 8. МЗ РФ Клинические рекомендации «Менопауза и климактерические состояния у женщин», 2024. 9. Юренева С.В. Менопаузальная гормональная терапия – индивидуализированный подход с позиции эффективности и безопасности: обзор международных рекомендаций. Акушерство и гинекология. 2024; 9: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.224.10>. Liu B, et al. Million Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. BMJ. 2008 Jul 10; 337: a386. 11. Sarri G., Pedder H., Dias S., Guo Y., Lumsden M.A. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. BJOG. 2017 Sep; 124(10): 1514–23. DOI: 10.1111/1471-0528.14619. Epub 2017 May 11. PMID: 28276200.

ВТЭ — венозная тромбоземболия, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, МГТ — менопаузальная гормональная терапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ООО «Безен Хелскеа РУС», Россия, 123100, г. Москва, ул. 2-ая Звенигородская, вл. 12, стр. 1.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.безен.рф, www.инозит.рф

17. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» Минздрава России. М., 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_3 (дата обращения: 15.06.2026).
18. Simental-Mendía L.E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2008; 6 (4): 299–304.
19. Simental-Mendía L.E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The correct formula for the triglycerides and glucose index. *Eur. J. Pediatr.* 2020; 179 (7): 1171.
20. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006; 6: 33.
21. Tang R., Xie Z., Ruan X., et al. Changes in menopausal symptoms comparing oral estradiol versus transdermal estradiol. *Climacteric.* 2024; 27 (2): 171–177.
22. Shi L., Xu X., Xiang G., Duan S. Anti-osteoporosis treatments changed body composition in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (36): e30522.
23. Kim S.E., Min J.S., Lee S., Choi D. Different effects of menopausal hormone therapy on non-alcoholic fatty liver disease based on the route of estrogen administration. *Sci. Rep.* 2023; 13: 15461.
24. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Соболев А.А., Гуляева И.Л. Динамика функционального состояния печени и эндотелия у пациенток с метаболическим синдромом на фоне менопаузальной гормональной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2024; 3: 50–56.
25. Doma M., Loayza Pintado J.J., Atwal A., et al. Efficacy of oral versus transdermal estrogen therapy on cardiovascular and lipid parameters among postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Menopause.* 2026; 33 (2): 242–250.

Impact of the Route of Administration of Menopausal Hormone Therapy on Metabolic Profile and Liver Steatosis Index in Women with Comorbid Pathology During Natural Menopause

S.V. Dora, PhD, Prof.

Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

Contact person: Svetlana V. Dora, doras2001@mail.ru

Aim – to compare the effects of 12-month transdermal versus oral menopausal hormone therapy (MHT) on the dynamics of climacteric syndrome, anthropometric parameters, cardiometabolic and hepatic markers, and the liver steatosis index in postmenopausal patients with an adverse metabolic history, in order to determine the optimal route of administration.

Material and methods. A prospective comparative cohort study was conducted at Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (2022–2025). The study included 72 women during natural menopause with moderate climacteric syndrome (Greene scale score ≥ 12 points). The patients were divided into two groups: 33 patients in the first group received transdermal estradiol gel 1.5 mg/day + micronized progesterone 100 mg/day orally; 39 patients in the second group received estradiol valerate 2 mg/day orally + dienogest 2 mg/day or dydrogesterone 10 mg/day. Symptom dynamics were assessed using the Greene scale, anthropometric parameters, body composition (bioimpedance analysis), lipid profile, liver enzymes, glucose, insulin, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). Insulin resistance and liver steatosis indices were calculated. Statistical analysis was performed using StatTech v. 4.8.8.

Results. At baseline, the groups were comparable in all parameters ($p > 0.05$). By month 12, both groups achieved a comparable reduction in the severity of climacteric syndrome (reduction in total Greene scale score by 60.3–65.1%; $p < 0.001$ within groups; intergroup differences not significant, $p = 0.62$). At the same time, transdermal MHT demonstrated advantages in metabolic parameters: a significant decrease in body weight, body mass index, waist circumference ($\Delta -2.5 \pm 1.9$ cm; intergroup $p = 0.021$), percentage of fat mass ($\Delta -6.1\%$; $p = 0.033$) and an increase in muscle mass ($\Delta +0.6$ kg; $p = 0.047$), whereas changes in the oral therapy group were not significant. The liver steatosis index decreased by 18.5 ± 4.2 points in the transdermal MHT group ($p < 0.001$) and by only 6.6 ± 5.1 points in the oral group ($p = 0.04$; intergroup $p = 0.018$). A more pronounced reduction was also noted with transdermal administration in triglyceride levels (-29 vs -9% , respectively; $p = 0.024$), gamma-glutamyltransferase, the insulin resistance index (-0.57 vs -0.07 ; $p = 0.008$), and hs-CRP (-39 vs -10% , respectively; $p = 0.031$).

Conclusion. Transdermal and oral MHT have equivalent clinical efficacy in relieving climacteric syndrome. However, the transdermal route of administration has significant advantages in improving body composition components, insulin resistance indicators, systemic inflammation, and the liver steatosis index. In patients with abdominal obesity, dyslipidemia, and a high risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, transdermal MHT is preferable within the framework of a personalized approach.

Keywords: menopausal hormone therapy, transdermal route of administration, oral route of administration, metabolic profile, liver steatosis, fatty liver index, insulin resistance, comorbidity, cardiometabolic risk