УДК 616.12-008.331.1-08:618.2/3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ ЖЕНЩИНЫ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Рачкова Е.В., Карпинская Ю.Ю.

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, e-mail: karpinskaya yuliya@mail.ru

Проведен анализ эффективности заместительной гормональной терапии у пациенток постменопаузального периода со снижением минеральной плотности костной ткани, повышенными маркерами костной резорбции, нарушением липидного обмена и клиническими проявлениями климактерического синдрома. Нами обследовано 120 женщин в постменопаузальном периоде с различными проявлениями климактерического синдрома. Всем пациенткам проводилось общепринятое клиническое обследование, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, определение маркеров костной резорбции и показателей липидного спектра. Было выявлено улучшение показателей МПКТ, снижение маркеров костной резорбции, нормализация липидного обмена и купирование клинических симптомов климактерического синдрома на фоне применения заместительной гормональной терапии.

Ключевые слова: постменопаузальный период, остеопороз, заместительная гормональная терапия, липидный спектр, минеральная плотность костной ткани, маркеры костной резорбции

EFFECTIVENESS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY FOR PREVENTION CHANGES IN THE BODY OF POSTMENOPAUSAL WOMEN

Rachkova E.V., Karpinskaya Y.Y.

Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: karpinskaya yuliya@mail.ru

The analysis of the effectiveness of hormone replacement therapy in postmenopausal patients with decreased bone mineral density, increased markers of bone resorption, lipid disorders and clinical manifestations of the climacteric syndrome. We examined 120 postmenopausal women with different manifestations of the climacteric syndrome. All patients had common clinical examination, dual energy X-ray absorptiometry, the definition of markers of bone resorption and lipid spectrum. It was revealed improvement in bone mineral density, decreased markers of bone resorption, normalization of lipid metabolism and relief of clinical symptoms of the climacteric syndrome during treatment with hormone replacement therapy.

Keywords: postmenopausal period, osteoporosis, hormone replacement therapy, lipid profile, bone mineral density, markers of bone resorption

Физиология и патология климактерического периода в течение многих лет привлекает внимание врачей разных специальностей. Это связано с системными осложнениями, обусловленными дефицитом эстрогенов в результате постепенного прекращения гормональной функции яичников [2, 4]. Период пре- и постменопаузы занимает практически треть социально активного периода жизни женщины. Поэтому совершенно очевидно, что патологическое течение климактерия (климактерический синдром – КС, урогенитальные нарушения, остеопороз) резко ухудшает состояние ее здоровья и качество жизни.

В последние годы рандомизированные исследования (PEPI, HERS, WHI, MWS) доказали положительное влияние заместительной гормонотерапии (ЗГТ) на риск сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочной железы, на состояние соединительной и мышечной ткани, кожи; возможность лечения климактерических симптомов, урогенитальных нарушений,

проведение профилактики остеопороза (снижение частоты переломов позвоночника и шейки бедра) [3, 5].

Общеизвестно, что постменопаузальный остеопороз развивается в связи с дефицитом эстрогенов и представляет собой низкое содержание кальция в трабекулярной ткани, содержащей рецепторы половых стероидов и реагирующих на уровень эстрогенов в крови [1].

Многочисленные исследования последних лет показали, что использование ЗГТ в комплексной терапии постменопаузального остеопороза является эффективным и экономически оправданным как для лечения, так и для профилактики [4, 7].

Основным принципом ЗГТ на сегодня является выбор наиболее безопасных препаратов, которые можно применять у женщин с различной эстрагенитальной патологией. Выбор таких препаратов особенно важен при необходимости проведения длительной ЗГТ с целью профилактики и лечения остеопороза [2, 6].

Цель исследования

Определить состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у женщин, получающих ЗГТ по данным рентгеновской денситометрии, биохимических маркеров костного ремоделирования и костной резорбции, уровень липидного обмена.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 120 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте 45–60 лет и длительностью постменопаузы от 1 до 7 лет.

Всем пациенткам перед назначением ЗГТ проводилось обследование: обязательное - консультация гинеколога, УЗИ гениталий (определение толщины эндометрия, при толщине эндометрия 8-10 мм проводилось диагностическое выскабливание с гистероскопией), маммография, РАР-мазок (онкоцитология); общий анализ крови. Кроме того, исследовали уровень липидов в крови (общий холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды), биохимические маркеры костного ремоделирования (остеокальцин) и костной резорбции (С-концевые телопептиды – СТх) в сыворотке крови, МПКТ с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Повторное исследование в том же объеме проводилось еже-

УЗИ гениталий проводилось по стандартной методике на ультразвуковом сканере «Aloka» перед назначением ЗГТ и в динамике. Маммография выполнялась на аппарате «Sennograph-500Т».

Уровень остеокальцина определяли иммунорадиометрическим методом с помощью набора Cis Bio International (Франция), CTx определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием тест-систем CrossLaps ELISA фирмы «Osteometer Bio Tech».

Состояние костной ткани определяли путем измерения МПКТ методом DXA с помощью аппарата Lunar Prodigy в поясничном отделе позвоночника (LI – LIV) и проксимальном отделе бедра (Neck и Total hip). Диагностика остеопороза осуществлялась согласно критериям BO3 (1994г.) по Т-критерию. Повторное исследование проводилось через год и оценивалось по проценту изменения МПКТ по сравнению с предыдущим.

Все пациентки были поделены на 3 группы:

В первую группу было включено 66 женщин, у которых исследуемые показатели находились в пределах нормы.

Во вторую группу — 43 пациентки, имеющие следующие отклонения: показатели Т-критерия соответствовали уровню остеопении (от — 1 до —2,5 SD) или остеопороза (ниже — 2,5 SD), повышенные показатели костной резорбции (СТх) и изменения в липидном спектре (повышение уровня липидов низкой и очень низкой плотности и снижение липидов высокой плотности).

Больные 1-й и 2-й групп были сопоставимы по возрасту и имели идентичные проявления климактерического синдрома: приливы, бессонница, эмоциональная лабильность, урогенитальные расстройства, что послужило поводом обращения к гинекологу. Пациенткам обеих групп назначалась ЗГТ

(Фемостон 1/5) при длительности постменопаузы до 3 лет в сочетании с препаратами кальция (от 800 до 1200 мг) и витамина D (от 400 до 800 МЕ).

В третью группу (контрольную) — 11 пациенток без проявлений климактерического синдрома, имеющих исследуемые показатели в пределах нормы. Пациентки данной группы получали только препараты кальция.

Результаты исследования и их обсуждение

При комплексном обследовании пациенток 1-й группы Т-критерий соответствовал нормальным значениям и составил — $0,23\pm0,16$; СТх сыворотки крови — $0,73\pm0,19$ нг/мл; остеокальцин сыворотки крови — $21,34\pm0,15$ нг/мл; общий холестерин — $4,67\pm0,17$ ммоль/л; триглицериды — $1,8\pm0,18$ ммоль/л; ЛПВП — $1,78\pm0,16$ ммоль/л; ЛПНП — $1,91\pm0,14$ ммоль/л.

Легкая форма климактерического синдрома наблюдалась у 27 пациенток (40,9%), средняя — у 33 (50%) и тяжелая — у 6 (9,1%) женщин.

При обследовании пациенток 2-й групвыявлены следующие результаты: Т-критерий соответствовал показателям остеопении – $1,43 \pm 0,18$ у 32 (74,4%) и остеопорозу женшин 2.78 ± 0.2 у 11 (25,6%); СТх сыворотки крови – $1,243 \pm 0,15$ нг/мл; остеокальцин воротки крови $-32,51 \pm 0,17$ нг/мл; общий холестерин – 6.48 ± 0.15 ммоль/л; триглицериды 2.71 ± 0.17 ммоль/л; ЛПВП – $1.32 \pm 0.12 \text{ ммоль/л}$; ЛПНП – $3,52 \pm 0,18$ ммоль/л.

Легкая форма климактерического синдрома наблюдалась у 18 пациенток (41,8%), средняя — у 23 (53,5%) и тяжелая — у 2 (4,7%) женщин.

У пациенток 3-й группы все показатели находились в пределах нормальных значений: Т-критерий – 0.14 ± 0.15 ; СТх сыворотки крови – 0.69 ± 0.18 нг/мл; остеокальцин сыворотки крови – 24.26 ± 0.17 нг/мл; общий холестерин – 4.59 ± 0.15 ммоль/л; триглицериды – 1.91 ± 0.17 ммоль/л; ЛПВП – 1.66 ± 0.14 ммоль/л; ЛПНП – 2.02 ± 0.16 ммоль/л. Клинических проявлений климактерического синдрома у данной категории пациенток не отмечалось.

Динамика показателей МПКТ в области (LI – LIV) и проксимальном отделе бедра для пациенток всех групп при обследовании в динамике через год представлена в табл. 1.

Из данной таблицы видно, что у женщин 1-й и 2-й групп, получающих комбинированную терапию (фемостон, препараты кальция и витамина Д) отмечались досто-

верные увеличения показателей МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра. А у пациенток 3-й группы, не получающих ЗГТ, несмотря на прием препаратов кальция, отмечалось снижение МПКТ в вышеуказанных зонах. Эффективность комбинированной терапии оценивалась по уровню маркеров костной резорбции через 3, 6 и 12 месяцев, так как они рано реагируют на проводимое лечение в отличие от других методов исследования (DXA) и представлена в табл. 2.

При анализе показателей СТх было отмечено его увеличение во 2-й группе, включающей пациенток с остеопенией и остеопорозом. При назначении терапии данной категории женщин уже через 3 месяца наблюдалось снижение СТх на 32 %, которое сохранялось через 6 и 12 месяцев и соответствовало уровню здоровых пациенток. В 1-й и 3-й группах СТх достоверно не изменялся.

Исследование липидного спектра сыворотки крови на фоне терапии проводилось через 6 и 12 месяцев. В 1-й и 3-й группах изначально отмечались нормальные показатели общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности, в процессе наблюдения достоверного

изменения этих показателей не отмечалось. Наиболее выраженные изменения зарегистрированы во 2-й группе с исходно высокими показателями липидного спектра, данные представлены в табл. 3.

При анализе показателей липидного спектра во 2-й группе отмечено снижение общего холестерина на 23% в процессе лечения, по сравнению с исходным, и достижение его целевого уровня, а также снижение ЛПНП на 32,4% и повышение ЛПВП на 9%. Изменение уровня триглицеридов было недостоверным.

На фоне проводимой терапии отмечалось купирование проявлений климактерического синдрома в 1-й и 2-й группах.

Выводы

- 1. Заместительная гормональная терапия является эффективным методом лечения постменопаузального остеопороза и профилактики снижения МПКТ, что подтверждается увеличением МПКТ во 2-й группе и отсутствием ее снижения в 1 группе.
- 2. Назначение только препаратов кальция не является достаточно эффективным методом профилактики снижения МПКТ, о чем свидетельствует снижение уровня МПКТ в 3-й группе.

Таблица 1 Показатели МПКТ в группах до и через год после начала терапии

Показатель МПКТ	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	n = 66	n = 43	n = 11
LI – LIV	Увеличение на 2,7%	Увеличение на 5,6%	Уменьшение на 2,8%
Neck	Увеличение на 2,1 %	Увеличение на 3,9%	Уменьшение на 1,9%
Total hip	Увеличение на 1,9%	Увеличение на 3,6%	Уменьшение на 2,1%

Таблица 2 Динамика показателей СТх в группах через 3, 6 и 12 месяцев терапии

СТх, нг/мл	1-я группа n = 66	2-я группа n = 43	3-я группа n = 11
До начала терапии	$0,73 \pm 0,19$	$1,243 \pm 0,15$	$0,69 \pm 0,18$
Через 3 месяца	$0,71 \pm 0,18$	0.85 ± 0.16	$0,59 \pm 0,17$
Через 6 месяцев	$0,69 \pm 0,15$	0.81 ± 0.15	$0,61 \pm 0,15$
Через 12 месяцев	0.7 ± 0.17	0.82 ± 0.17	0.58 ± 0.17

Таблица 2 Динамика показателей липидного спектра во 2-й группе через 6 и 12 месяцев терапии

	Показатели липидного спектра				
	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	
До лечения	$6,48 \pm 0,15$	$2,71 \pm 0,18$	$3,52 \pm 0,18$	$1,32 \pm 0,12$	
Через 6 мес.	$6,11 \pm 0,17$	$2,53 \pm 0,15$	$2,99 \pm 0,17$	$1,41 \pm 0,15$	
Через 12 мес.	$5,01 \pm 0,16$	$2,57 \pm 0,16$	$2,38 \pm 0,15$	$1,44 \pm 0,16$	

- 3. Показатель костной резорбции СТх позволяет оценить эффективность терапии в ранние сроки.
- 4. Заместительная гормональная терапия достоверно снижает уровень общего холестерина, ЛПНП и повышает уровень ЛПВП, что вносит существенный вклад в профилактику сердечно-сосудистой патологии.

Список литературы

- 1. Митрохина Т.В., Юренева С.В., Майчук Е.Ю. и соавт. Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки на фоне длительной гормональной терапии у женщин после овариэктомии // Остеопороз и остеопатии. $2012.- N\!\!\!_{\, } 2.- C. 13–17.$
- 2. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Современный взгляд на эффективность терапии постменопаузального остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2013. № 1–3. С. 8–14.
- 3. Остеопороз /под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, $2012.-272~\mathrm{c}.$
- 4. Шишкова В.Н. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 2. С. 42–47.
- 5. C.M.R. Brandão, G.P.M. Machado F.A. Acurcio Pharmacoeconomic analysis of strategies to treat postmenopausal osteoporosis: a systematic revive // Rev. Bras. Reumatol. Vol. 52. no. 6 São Paulo Nov./Dec. 2012.

- 6. Dr. Jae H. Kang, ScD and Dr. Francine Grodstein, ScD. Postmenopausal Hormone Therapy, Timing of Initiation, APOE and Cognitive DeclineNeurobiol Aging. 2012 July; 33(7): 1129–1137.
- 7. Sturdee D.W. Pines on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 2011; 14: 302–320.

References

- 1. Mitrohina T.V., Jureneva S.V., Majchuk E.Ju. i soavt. Mineralnaja plotnost kosti i sostojanie sosudistoj stenki na fone dlitelnoj gormonalnoj terapii u zhenshhin posle ovarijektomii // Osteoporoz i osteopatii. 2012. no. 2. pp. 13–17.
- 2. Mokrysheva N.G., Rozhinskaja L.Ja. Sovremennyj vzgljad na jeffektivnost terapii postmenopauzalnogo osteoporoza // Osteoporoz i osteopatii. 2013. no. 1–3. pp. 8–14.
- 3. Osteoporoz /pod red. O.M. Lesnjak, L.I. Benevolenskoj. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GJeOTAR-Media, 2012. 272 p.
- 4. Shishkova V.N. Problemy starenija i zamestitelnaja gormonalnaja terapija u zhenshhin v postmenopauze // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2013. no. 2. pp. 42–47.
- 5. C.M.R. Brandão, G.P.M. Machado F.A. Acurcio Pharmacoeconomic analysis of strategies to treat postmenopausal osteoporosis: a systematic revive // Rev. Bras. Reumatol. Vol. 52 no. 6 São Paulo Nov./Dec. 2012.
- 6. Dr. Jae H. Kang, ScD and Dr. Francine Grodstein, ScD. Postmenopausal Hormone Therapy, Timing of Initiation, APOE and Cognitive DeclineNeurobiol Aging. 2012 July; 33(7): 1129–1137.
- 7. Sturdee D.W. Pines on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 2011; 14: 302–320.