

**Главный редактор В.П. Сметник**

**Редакционный совет:**

**Председатель:** В.Е. Балан

*Л.И. Беневоленская, Москва, Россия*

*A. Genazzani, Пиза, Италия*

*Г.М. Дюкова, Москва, Россия*

*Я.З. Зайдиева, Москва, Россия*

*А.А. Кириченко, Москва, Россия*

*Г.А. Мельниченко, Москва, Россия*

*G. Samsioe, Лунд, Швеция*

*H.P.C. Schneider, Мюнстер, Германия*

*К.Г. Серебренникова, Москва, Россия*

**Секретарь:** С.В. Юренева

Молочная железа  
Остеопороз

Рефераты подготовлены по материалам Обновленных Рекомендаций Международного общества по менопаузе, а также статей, опубликованных в следующих журналах: BJOG, Breast Cancer Res, Climacteric, Clinical Congress News, Gynecol Endocrinol, Maturitas, Menopause, N Engl J Med

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГТ — гормональная терапия  
ДНГ — диеногест  
ДРСП — дроспиренон  
Е2—17β-эстрадиол  
ЗГТ — заместительная гормональная терапия  
КЭЭ — конъюгированные эквинные эстрогены  
ЛНГ — левоноргестрел  
МПА — медроксипрогестерона ацетат  
НЭТ — норэтинодрон  
МПК — минеральная плотность кости

**Учредитель:** Российская ассоциация по менопаузе

**Адрес:** 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

### **Банковские реквизиты Ассоциации:**

Наименование: Российская ассоциация по менопаузе

ИНН 7728141680

Адрес: 117815, Москва, ул. Опарина, д. 4

ЗАО Международный московский банк

Адрес: 119034, Москва, Пречистенская наб., д. 9

ИНН 7728141680

БИК 044525545

Р/с 40703810500010168985

К/с 30101810300000000545

Членам Российской ассоциации по менопаузе  
журнал «Климактерий» высылается адресно

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций, свидетельство ПИ № 77-9160

Тираж 5 тыс. экземпляров. Распространяется членам Ассоциации по менопаузе.

Журнал издается ежеквартально. При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.

Адрес редакции: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Тел./факс: (495) 438-85-41

# Окончательные результаты WHI: время для пересмотра политики гормональной терапии

## The heart of the WHI study: time for hormone therapy policies to be revised

A. Pines, D. W. Sturdee,  
A. H. MacLennan,  
H. P. G. Schneider, H. Burger  
и A. Fenton

*Climacteric 2007;10:267—269*

В 2002 году сразу после первой публикации, посвященной исследованию «Инициатива во имя здоровья женщин» Women's Health Initiative (WHI) (1), отношение к терапии гормонами (ГТ) резко изменилось. Миллионы женщин во всем мире прекратили ГТ, потому что исследователи WHI и авторы многочисленных публикаций в СМИ сообщили, что эта терапия является опасной. Главный посыл этого проекта, который спонсировал Национальный институт здоровья США, был очень четким: ГТ не должна назначаться для профилактики хронических заболеваний, характерных для лиц старшего возраста, таких как ишемическая болезнь сердца и остеопороз, и может использоваться только в течение короткого периода времени у женщин с тяжелыми менопаузальными симптомами. В результате многие женщины были вынуждены отказаться от использования ГТ и смириться с резким ухудшением качества жизни вследствие менопаузальных проявлений.

Оказавшись «в плену» собственного первоначального сообщения, исследователи WHI были не в состоянии в течение 2002—2006 гг. обратиться к важным вопросам, которые были очевидны уже при пред-

варительном анализе полученных результатов, свидетельствующих о том, что возраст женщин и длительность постменопаузы играют главную роль в определении преимуществ и рисков ГТ. Не удивительно, что в ходе WHI не уменьшилась частота ишемической болезни сердца у женщин, средний возраст которых составил 63 года на момент рандомизации, что не соответствовало характеристикам женщин, которые обычно обращаются к врачам для назначения ГТ по поводу менопаузальных проявлений. Проблемы возникли из-за обобщения и неправомерной экстраполяции этих результатов, полученных, главным образом, у женщин старшего возраста, на женщин с менопаузальными симптомами в пери- и ранней постменопаузе. Детальная оценка данных WHI и пересмотр результатов, полученных в отдельных подгруппах женщин, показали, что первоначальные заключения, сделанные этими исследователями, явились, в определенной степени, заблуждением.

Стало очевидным, что в ранней постменопаузе ишемическая болезнь сердца не является угрозой для получающих гормоны женщин. Фактически, были получены данные о кардиопротективном эффекте монотерапии эстрогенами у женщин более молодого возраста (моложе 60 лет на момент принятия участия в исследовании). Недавно опубликованы данные о кальцификации коронарных артерий, отражающей степень накопления кальция в атеромах и поражения артериальной стенки атеросклеротическими бляшками. В группе женщин, средний возраст которых

на момент включения в исследование составлял 55 лет и использовавших монотерапию эстрогенами (показатель приверженности терапии  $\geq 80\%$ ), спустя 8,7 лет обнаружено на 61% меньше атеросклеротических бляшек по сравнению с группой плацебо ( $p=0,004$ ).

У женщин моложе 60 лет, принявших участие в WHI, на фоне монотерапии конъюгированными эстрогенами в последующем по сравнению с группой плацебо снижались главные неблагоприятные события на 10 000 леченных женщин ежегодно: ишемическая болезнь сердца — на 11 случаев, инсульт — на 2 случая, диабет — на 14 случаев, переломы — на 56, рак молочных желез — на 8 и смертельные случаи — на 10. Единственным существенным риском является увеличение на 4 случая тромбоза глубоких вен/легочной эмболии, которые, в основном, отмечались у женщин с факторами риска тромбоза в первые годы использования этой терапии. Исследователи WHI должны были проявить свое отношение к этим удивительным изменениям в интерпретации результатов их работы, но до настоящего времени, они предпочитают отмалчиваться. Безусловно, данные WHI с использованием комбинированной ГТ должны также стать доступными для проведения подобного анализа рисков и преимуществ у более молодых женщин в ранней постменопаузе. Новый анализ данных исследования с проведением оценки глобального индекса (от перевод. «глобальный индекс» — основной параметр, который использовался для интерпретации полученных результатов в ходе WHI) в подгруппе женщин 50—59 лет продемонстрировал меньшую заболеваемость среди получавших лечения по сравнению с группой плацебо (95 против 115 случаев на 10000 женщин/лет). Хотя статистическая мощность результатов, полученных в отдельных подгруппах, всегда ниже, данные, представляющие отношения рисков и доверительные интервалы для этого показателя у женщин,

начинающих ГТ в более молодом возрасте и составляющих огромное большинство ее пользователей, должны были быть опубликованы, поскольку глобальный индекс свидетельствовал в пользу ГТ в этой возрастной группе женщин. Это, возможно, помогло бы избежать заголовков в СМИ и паники, последовавшей вслед за этими публикациями в 2002 году. Также, разумно предположить, что WHI исследование, возможно, необходимо было продолжить, согласно изначально намеченным срокам, по крайней мере, у более молодых женщин. Если бы полученные при этом данные стали доступными и могли рассматриваться научной общественностью, это помогло бы предотвратить истерию 2002 года. Не возможно оценить вред, который был причинен 50%-ым уменьшением числа женщин, использующих ГТ, после публикации предварительных результатов WHI, особенно потенциальных изменений показателей качества их жизни. Возможно некоторое изменение частоты ряда заболеваний, потенциально связанных с ГТ, так опубликованы спорные данные некоторых наблюдательных исследований, связывающих незначительное снижение частоты рака молочных желез с уменьшением использования ГТ. Однако предполагается увеличение риска переломов. Так, M. Gambacciani и соавт. подсчитали, что только в США в ближайшие несколько лет будет дополнительно зарегистрировано 43 000 переломов в год. Возможно, в предстоящие годы среди женщин 50—59-лет станут очевидными также неблагоприятные последствия отмены терапии в отношении ишемической болезни сердца и ее последствий.

Ошибки, неверные истолкования, повторный анализ результатов и появление более убедительных данных, противоречащих прошлым заключениям, часто происходят в медицине. Когда такое случается, к рассмотрению этих вопросов привлекаются исследователи, а те, кто защищал измене-

ния в клинических руководящих принципах, основанных на данных, признанных не применимыми к огромному большинству женщин с менопаузальными симптомами в пери- и ранней постменопаузе, должны проявить ответственность, пересмотреть и изменить свои предыдущие заключения и советы. Мы будем в числе первых, кто приветствовал бы это зрелое и необходимое изменение взглядов! Пришло время восстановить правильную перспективу во взглядах на ГТ. Вследствие резкого снижения использования ГТ, возможность финансирования любого крупного исследования по изучению вопросов ее использования в ранней постменопаузе, сходных по масштабу с WHI, представляется маловероятной. Одним из главных преимуществ двух долговременных исследований ГТ, к которым относятся WHI и WISDOM (которое было остановлено на стадии набора участниц из-за вводящих в заблуждение данных, касающихся ишемической болезни сердца), является то, что они финансировались независимо от каких либо структур, связанных с фармацевтической промышленностью. Однако полные данные обоих исследований в настоящее время не доступны для научного сообщества. На данный момент осуществляются два небольших клинических испытания эффективности ГТ, а именно, Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) и Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE), но их данные будут представлены позднее. Поэтому нам приходится повторять то, что уже сказано в нескольких предыдущих передовых статьях, недавних заявлениях и обновленных рекомендациях IMS, касающихся постменопаузальной гормональной терапии (2), в которых мы призываем регулирующие агентства еще раз обратиться к своим ранее сделанным заявлениям и обновить их в свете новых данных. На сегодняшний взгляд представляется, что WHI — наиболее важный и амбициозный проект в сфере

медицины менопаузы — нанес огромный ущерб благосостоянию и здоровью женщин старшего возраста. В этом исследовании, в основном, приняли участие пожилые «бессимптомные» женщины, которых нельзя отнести к тем женщинам, которые обычно используют ГТ. У них отмечался нетипичный «ответ» со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с кардиопротективным эффектом, выявленным почти во всех исследованиях, в которых приняли участие пациентки в перименопаузе. Найдут ли регулирующие органы в себе силы, чтобы пересмотреть свои рекомендации относительно использования ГТ, которые базировались, главным образом, на предварительных результатах той части WHI, где использовалась комбинированная ГТ, и данных спорного наблюдательного «Исследования Миллиона Женщин». По нашему представлению, можно заверить женщин, что терапия эстрогенами, начатая в пери- и ранней постменопаузе, является безопасной, потенциально повышает качество жизни у женщин с менопаузальными симптомами и уменьшает риск заболеваний сердца и преждевременной смерти в будущем.

*Следующие члены Правления Международного общества по менопаузе подтвердили свое согласие с заключениями данной передовой статьи: Fredrick Naftolin, Regine Sitruk-Ware, Marco Gambacciani, Martin Birkhaeuser, Kobchitt Limpaphayom, Alice MacLennan, Andrea Genazzani*

#### Ссылки

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice, for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002; 288:321—33.
2. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, *et al.*, on behalf of the Board of the International Menopause Society. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10:181—94.



## Обновленные рекомендации, посвященные гормональной терапии в постменопаузе

(раздел «молочные железы»)

27 февраля 2007

Изданы от имени Правления Международного Общества по Менопаузе

A. Pines, D. W. Sturdee, M. H. Birkhäuser, H. P. G. Schneider,  
M. Gambacciani и N. Panay

*Climacteric 2007;10:181—194*

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

#### **Рак молочных желез**

Частота рака молочных желез отличается в различных странах. Поэтому, доступные к настоящему времени данные не следует обобщать. Степень взаимосвязи между раком молочных желез и гормональной терапией (ГТ) в постменопаузе остается спорной.

Следует информировать пациенток, что возможный риск рака молочных желез, связанного с использованием ГТ, является незначительным и составляет менее, чем 0,1% в год. Данные, полученные в ходе наблюдательного «Исследования Миллиона Женщин» (Million Women Study) на фоне различных комбинированных режимов ГТ, выявили повышение риска рака молочных желез уже в первый год терапии, что свидетельствует о серьезных методологических недостатках этой работы. Напротив, данные, полученные в результате рандомизированного контролируемого исследования WHI, не выявили никакого увеличения риска этого заболевания у женщин, принимавших ГТ в течение 7 лет. Следует отметить, что у большинства участ-

ниц исследования WHI выявлена повышенная масса тела и/или ожирение.

Данные WHI и «Исследования Здоровья Медсестер» (Nurses' Health Study) свидетельствуют о том, что долгосрочное использование монотерапии эстрогенами в течение 7 и 15 лет, соответственно, не увеличивает риск рака молочных желез у женщин в США. Недавние европейские, наблюдательные исследования продемонстрировали, что риск может увеличиться после 5 лет терапии.

Имеющиеся к настоящему времени данные, позволяющие оценить возможные отличия во влиянии на риск рака молочных желез различных типов и путей введения эстрогенов, натурального прогестерона и различных прогестагенов, а также андрогенов, недостаточны.

Исходная плотность молочных желез коррелирует с риском рака молочных желез. Это не обязательно относится к увеличению маммографической плотности на фоне ГТ.

Связанное с терапией комбинированными эстроген-гестагенными препаратами

увеличение маммографической плотности может усложнить диагностическую интерпретацию маммограмм.

### **Профилактика рака молочных желез**

Дольки молочных желез достигают своего максимального развития во время беременности и лактации (появление долек 4 типа). После наступления менопаузы, как у рожавших, так и у не рожавших женщин происходит обратное развитие долек и их структура приближается к таковой долек 1 типа.

Недифференцированные дольки (дольки 1 типа) в молочных железах не рожавших женщин сохраняют большое количество эпителиальных клеток (стволовые клетки 1 типа), которые являются мишенью для канцерогенных веществ и подвержены неопластической трансформации.

Беременность, которая закончилась своевременными родами в молодом возрасте, оставляет в эпителиальных клетках молочной железы изменения на геномном уровне (стволовые клетки 2 типа), что делает их нечувствительными к такой трансформации.

Стволовые клетки 2 типа содержат специфические гены, контролирующие процессы транскрипции, РНК процессинг, иммунный ответ, апоптоз, восстановление и рекомбинацию ДНК. Их кодирующие протеины могут играть роль биомаркеров, участвующих в профилактике рака молочных желез.

В настоящее время проводятся клинические исследования, направленные на индуцирование геномных изменений и появление стволовых клеток 2 типа, что способствовало бы защите молочных желез от рака и профилактике онкологических заболеваний в долгосрочной перспективе.

### **Гормональная терапия и рак молочных желез**

Эстрогены, которые связывают с развитием рака молочных желез, не являются теми

эстрогенами, которые циркулируют в крови, а скорее образуются локально в самой ткани молочной железы.

Чрезмерное образование хинонов катехол эстрогенов инициирует серию событий, которые ведут к развитию рака молочных желез путем взаимодействия с ДНК. Эндогенные эстрогены оказывают негативное воздействие особенно у женщин с генетической предрасположенностью к этому заболеванию.

Результаты WHI показали, что назначение монотерапии эстрогенами в течение 7,1 лет не повышает риск рака молочных желез у женщин после гистерэктомии. В ходе проспективного когортного «Исследования здоровья медсестер» также было продемонстрировано, что монотерапия эстрогенами не повышает риск рака молочных желез в течение 15 лет.

Данные, полученные в группе женщин, которым в ходе WHI была назначена комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами, продемонстрировали некоторое повышение риска рака молочных желез при продолжительности терапии, в среднем, в течение 5,6 лет. Однако, у тех женщин, которые не принимали ГТ перед началом исследования, не было отмечено повышения риска вплоть до 7 лет наблюдения от начала терапии.

При использовании микронизированного прогестерона или дидрогестерона в комбинации с оральными и трансдермальными формами эстрадиола не отмечено повышения риска или более низкий риск рака молочных желез, чем при применении синтетических прогестагенов, по крайней мере, в течение 4 лет и даже 8 лет терапии по разным данным.

Риск рака молочных желез быстро снижается после прекращения ГТ; к 5 году после отмены терапии, этот риск не выше, чем у женщин, никогда не получавших гормональную терапию.

## **Отличие эффектов прогестагенов на нормальные и злокачественные клетки молочных желез**

### **Different effects of progestogens in normal and cancerous breast cells**

**А. О. Мюеск**

Доказано, что отдельные прогестагены отличаются по своему влиянию на эпителиальные клетки молочной железы благодаря различным фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам и структурно-функциональным взаимосвязям. Представляется важным рассмотреть индивидуальный профиль прогестагенов в свете их потенциального влияния на риск рака молочных желез. Поскольку невозможно провести изучение всех препаратов в клинических испытаниях, очень полезным является их тестирование *in vitro* с использованием моделей животных, когда скрининг различных прогестагенов проводится в четко обозначенных условиях. По мнению профессора А. О. Мюеск (Университетская гинекологическая клиника г. Тубингена, Германия), если прогестагены демонстрируют различные эффекты при прямом сравнении в исследованиях, выполненных *in vitro* и на моделях животных *in vivo*, можно ожидать различий и в клинической практике.

Существуют значительные различия эффектов отдельных синтетических прогестагенов на раковые клетки молочных желез, которые зависят от того, были ли они протестированы отдельно или в комбинации с ростовыми факторами. Так, при исследовании в комбинации с 17 $\beta$ -эстрадиолом (E2) основными эффектами прогестагенов являются подавление пролиферации и повышение апоптоза, но эти эффекты минимальны по сравнению с мощной стимулирующей клеточной пролиферацией, наблюдаемой на фоне факторов роста + E2, что свидетельствует о том, что основные эффекты прогестагенов в раковых клетках молочных желез определяются их взаимодействием со стромальными ростовыми факторами. Наоборот, индуцированные ростовыми факторами пролиферация и апоптоз в нормальных клетках молочной железы ингибируются под влиянием некоторых прогестагенов, это особенно касается медроксипрогестерона ацетата (МПА), в то время как натуральный прогестерон оказывается нейтральным.



Ферменты, участвующие в метаболизме эстрогенов, особенно активны в раковых клетках молочной железы. В результате некоторых исследований было показано, что прогестагены, в основном, снижают активность ферментов, участвующих в образовании эстрогенов в раковых клетках. Отличия между различными прогестагенами в этом отношении минимальны. Следовательно, это влияние вряд ли вносит какой либо вклад в повышение риска рака молочных желез, хотя показано, что МПА способствует увеличению ароматазной активности. Очень мало данных, касающихся влияния прогестагенов на ферменты, участвующие в метаболизме эстрогенов в нормальных клетках молочных желез. Профессор А. О. Мюеск заключил, что крайне трудно предвидеть различия эф-

фектов отдельных прогестагенов на ткань молочных желез, но механизмы их влияния и возможные отличия можно определить при проведении прямого сравнения в экспериментах *in vitro* и на моделях животных *in vivo*. Кроме того, крайне важно, что эти исследования проводились как с использованием нормальных, так и раковых клеток молочной железы, поскольку имеются существенные различия между этими двумя типами клеток. Естественный прогестерон в значительной степени нейтрален в отношении как нормальных, так и злокачественных клеток молочных желез, и это может быть верным также для синтетических прогестагенов, структурно напоминающих естественный прогестерон, например, таких как дроспиренон.

## Эффекты ДРСП на ткань молочных желез: доклинические исследования

### Effects of DRSP on breast tissue: preclinical studies

Ch. Otto

Прогестины используются в составе комбинированной гормональной терапии (ГТ) у женщин в менопаузе с интактной маткой для профилактики эстроген-индуцированной пролиферации эндометрия. Однако, в комбинации с эстрогенами, некоторые прогестины способствуют усилению пролиферации эпителиальных клеток молочных желез. Синтетические прогестины — медроксипрогестерона ацетат (МПА) и дроспиренон (ДРСП) — широко используются в составе препаратов для ГТ, но они различаются по

своим фармакологическим свойствам. Чтобы проанализировать, каким образом различный фармакологический профиль синтетических прогестинов отражается на их воздействии *in vivo*, доктор Ch. Otto (Берлин, Германия) создал модель мышей, которая позволила ему провести количественное измерение воздействия этих двух прогестинов на главные органы-мишени — матку и молочную железу.

Повышение риска рака молочных желез при использовании комбинированного ре-

жима ГТ, выявленное в ходе «Исследования во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative (WHI)), подверглось противоречивому обсуждению. Один из вопросов, который все еще остается не проясненным — можно ли экстраполировать результаты, полученные при применении МПА, на другие синтетические прогестины, используемые в ГТ. МПА и ДРСР широко используются в составе препаратов для комбинированного режима ГТ, но они имеют различный фармакологический профиль. МПА и ДРСР являются агонистами рецепторов к прогестерону, но, кроме того, они дополнительно оказывают различное воздействие на другие ядерные рецепторы. МПА — агонист глюкокортикоидных рецепторов, обладающий андрогенной активностью, но при этом он не оказывает никакого влияния на минералокортикоидные рецепторы. Напротив, ДРСР подобно естественному прогестерону, не обладает глюкокортикоидной активностью и при этом характеризуется также антиандрогенными свойствами и мощным антиминералокортикоидным эффектом (антагонист альдостерона).

Дизайн исследования был разработан с целью проведения количественной оценки воздействия МПА и ДРСР на два главных органа-мишени — матку и молочную железу с использованием модели мышей. Особи женского пола были подвергнуты овариэктомии в возрасте 6 недель и затем в течение 3 недель получали монотерапию эстрадиолом или комбинацию эстрадиола с МПА или ДРСР в различных дозировках, начиная со 2 недели после произведенной операции. Количественными параметрами для измерения воздействия прогестина на матку служило подавление вызванной эстрадиолом пролиферации клеток эпителия и индукция

соответствующих генов, а в молочной железе — число боковых ответвлений протоков и также пролиферация эпителиальных клеток наряду с индукцией соответствующих генов.

---

#### ПРОГЕСТЕРОН $\approx$ ДРСР $\neq$ МПА

---

Результаты исследования показали, что МПА и ДРСР не обладают сходным влиянием. МПА в одних и тех же дозах продемонстрировал антипролиферативную активность в матке и митогенную активность в молочной железе, тогда как для ДРСР была характерна антипролиферативная активность в матке в дозах более низких, чем те, которые могли бы привести к значимым эффектам в молочной железе. Другими словами, в то время, как на фоне МПА не было продемонстрировано диссоциации между его влиянием на матку и молочные железы, при использовании ДРСР существует «безопасное окно» между эффектами на матку и молочную железу, при этом различия воздействия на эти органы-мишени в зависимости от изучаемого параметра в 6—33 раза превышали таковые при назначении МПА.

Эти отличия, возможно, связаны с различным влиянием МПА и ДРСР на глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы. Глюкокортикоидная активность МПА могла способствовать его высокой пролиферативной активности в молочной железе по сравнению с ДРСР, который лишен такого влияния, хотя эта гипотеза должна быть подтверждена в ходе дальнейшего изучения. Интересно, что изучение влияния естественного прогестерона, который активировал те же самые ядерные рецепторы, что и ДРСР, также выявило наличие вышеу-

помянутой диссоциации эффектов на матку и молочную железу на моделях мышей. Эти благоприятные данные, так же как результаты недавних, наблюдательных исследований, не обнаруживших увеличения риска рака молочных желез при использовании

ГТ, в состав которой входил микронизированный прогестерон, будут способствовать проведению дальнейших сравнительных клинических испытаний различных режимов комбинации синтетических прогестинов и эстрадиола.

## ГТ, молочные железы и клиническая практика

### HT, breast and clinical practice

**J.-M. Foidart**

Потребность в использовании гормональной терапии (ГТ) в менопаузе остается существенной, так как многие женщины испытывают выраженные симптомы, значительно снижающие качество их жизни. Однако после опубликования результатов исследования «Инициатива во имя Здоровья Женщин» (WHI) и «Исследования Миллиона Женщин», изменилось отношение к этой терапии с точки зрения возможного уменьшения выгод от ее применения. Профессор J.-M. Foidart (Университет г. Льежа, Бельгия) считает, что в настоящее время необходимо сосредоточиться на выявлении индивидуальных потребностей каждой пациентки с целью получения максимальной выгоды от использования ГТ и минимизации рисков с нею связанных. Следует перейти от стандартной терапии к максимально индивидуализированной ГТ и с этой целью шире внедрять новые прогестагены, которые могут обладать лучшими эффектами на сердечно-сосудистую систему и молочные железы.

При оценке индивидуальной выгоды/риска менопаузальной ГТ важно определить тяжесть симптомов, наличие латентно протекающих

заболеваний (ИБС, заболевания молочных желез, остеопороз), принять во внимание возраст и образ жизни женщины, что поможет получить объективную информацию как «за», так и «против» назначения терапии. Только с учетом этих данных можно определить, какую ГТ следует использовать, дозу, продолжительность терапии и путь введения, при этом все эти вопросы должны регулярно пересматриваться с учетом действующих на настоящий момент клинических рекомендаций.

#### **РИСК РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И КЭЭ/МПА**

Хотя в ходе WHI было выявлено некоторое увеличение риска рака молочных желез после 5 лет использования комбинации конъюгированных эквинных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата (КЭЭ/МПА), фактический прирост этого показателя был очень незначительным. Увеличение риска рака молочных желез при использовании ГТ было подобно таковому вследствие влияния других факторов риска, таких как чрезмерное употребление алкоголя, раннее менархе (<11 лет), поздние первые роды (> 35 лет) или их отсутствие

и при этом было намного меньшим по сравнению с повышением риска, связанного с избыточным весом. Доказано, что увеличение веса с возрастом, особенно после наступления менопаузы, значительно повышает риск рака молочных желез у женщин в постменопаузе, тогда как потеря веса в этот период связана со снижением риска этого заболевания.

### **ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ГТ**

Дальнейший анализ результатов WHI показал, что продолжительность использования ГТ — ключевой фактор в повышении риска рака молочных желез, поскольку имеет место кумулятивный эффект. У женщин, которые предварительно не использовали ГТ, не было выявлено никакого увеличения риска, тогда как его повышение отмечалось у тех из них, кто получал эту терапию ранее. У женщин после гистерэктомии, которые в ходе WHI получали монотерапию КЭЭ в течение 7,1 лет, не было выявлено никакого увеличения риска рака молочных желез (отношение рисков=0,67 [0,47—0,97]). В ходе наиболее крупного наблюдательного Исследования Здоровья Медсестер увеличение риска наблюдалось только после длительного использования монотерапии эстрогенами (20+ лет или 15+ лет для ЭР-положительных опухолей). Эти результаты четко показывают, что, если женщины получают ГТ согласно последним рекомендациям (самая низкая эффективная доза в течение менее, чем 5 лет), у них вряд ли будет наблюдаться клинически значимое увеличение риска рака молочных желез.

### **ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ГТ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА**

Риск рака молочных желез может меняться при использовании различных

прогестагенов. Было проведено незначительное число проспективных исследований с целью изучения этого вопроса, так недавнее когортное French E3N исследование показало, что комбинированные режимы ГТ, включающие микронизированный прогестерон или дидрогестерон (прогестаген, подобный прогестерону) могут быть предпочтительными с учетом потенциального влияния на риск рака молочных желез.

Автор полагает, что существует возможность получения максимальной выгоды от использования индивидуально подобранной терапии, в состав которой входят новые прогестагены, например, ДРСП, фармакологический профиль которого наиболее близок к таковому естественного прогестерона. В клинических исследованиях убедительно продемонстрировано снижение уровня АД при использовании комбинации Е2/ДРСП. Как доклинические, так и клинические исследования свидетельствуют о том, что ДРСП имеет благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему и, подобно естественному прогестерону, является нейтральным в отношении молочных желез, благодаря следующим фармакологическим свойствам:

- является производным 17 $\alpha$ -спиролактона, обладает фармакологическим профилем, наиболее близким к таковому естественного прогестерона;

- является единственным синтетическим Прогестагеном- Антагонистом Рецепторов к Альдостерону (PARRA) (обладает антиминералокортикоидной активностью);

- характеризуется также антиандрогенной активностью, не обладает глюкокортикоидными эффектами.

# Различное влияние прогестагенов (в зависимости от типа и режима) на ферменты, участвующие в метаболизме эстрогенов, в раковых клетках молочной железы человека

## Differential effects of progestogens, by time and regimen, on estrogen-metabolizing enzymes in human breast cancer cells

**B. Xu, J. Kitawaki, H. Koshiba et al.**

*Maturitas 2007; 56: 142—152*

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Изучить *in vitro* эффекты пяти прогестагенов, которые широко используются в составе препаратов для заместительной гормональной терапии (ЗГТ), на ферменты, участвующие в метаболизме эстрогенов, в раковых клетках молочной железы человека.

**ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.** Линии гормонально-зависимых клеток рака молочной железы человека T47D, MCF-7 и MCF-7ago культивировались в среде, содержащей эстрадиол (E2) и прогестагены. Концентрация м-РНК ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов, определялась с помощью двух тестов: RT-PCR или Northern blot, а активность ферментов — с помощью субстратов с радиоактивными изотопами. Клеточная пролиферация измерялась с помощью захвата ими бромодеооксиуридина.

Были созданы модели *in vitro*, которые повторяли бы условия использования непрерывного комбинированного режима и циклического режима ЗГТ *in vivo*.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** При использовании мегидроксипрогестерона ацетата (МПА) в комбинации с E2 (в концентрации  $10^{-8}$ ) наблюдалась стимуляция уровней м-РНК и активация ароматаз — ферментов, активирующих эстрогены (в концентрации МПА  $10^{-8}$  М) и  $17\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы типа 1 ( $17\beta$ -ГСД1) (в концентрации  $10^{-6}$  М), сульфатазы (как в концентрации  $10^{-8}$ , так и в концентрации  $10^{-6}$  М) по сравнению с «чистым» E2. Прогестерон также стимулировал ферментативную активность, однако, в меньшей степени. При использовании левоноргестрела (ЛНГ), норэтинодрона (НЭТ) и диеногеста (ДНГ) не отмечено стимуляции ферментов. Ни один из исследуемых прогестагенов не оказывал влияния на фермент, инактивирующий эстрогены, —  $17\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназу типа 2 и сульфотрансферазу. Однако все прогестагены (в концентрации

от  $10^{-8}$  до  $10^{-6}$  М) подавляли клеточную пролиферацию под влиянием E2. Хотя повышение ароматазной и  $17\beta$ -ГСД1 активности было отмечено при изучении моделей с использованием непрерывного комбинированного режима, в случае использования циклического комбинированного режима не было отмечено значимой ферментативной стимуляции.

В настоящем исследовании МПА в комбинации с E2 стимулировал как уровень мРНК, так и активность активирующих эстрогены ферментов — ароматаз,  $17\beta$ -ГСД1 и сульфатаз и при этом почти не оказывал никакого эффекта на ферменты, инактивирующие эстрогены —  $17\beta$ -ГСД2 и сульфотрансферазу. Эти результаты свидетельствуют о том, что МПА стимулирует транскрипцию генов ферментов, активирующих эстрогены, и повышает активность эстрогенов на локальном уровне. Следует отметить, что этот эффект базировался именно на индукции ферментов, а не простом взаимодействии между стероидами и участками ферментов, влияющими на катализ. Прогестерон в присутствии с E2 имел сходные эффекты на ферменты, хотя и менее выраженные, по сравнению с МРА. В отличие от стимулирующих эффектов МРА, другие прогестагены: ЛНГ, НЭТ и ДНГ не оказывали значимого стимулирующего эффекта на ферменты, активирующие эстрогены. Возможное объяснение различий между прогестагенами — их различные структурные и функциональные характеристики.

Однако, независимо от активации ферментов, данное исследование показало, что в присутствии E2 все тестируемые прогестагены, включая МРА и прогестерон, подавляли

пролиферацию клеток рака молочной железы, вызванную воздействием эстрогенов. Интересно поразмышлять над этими очевидно противоречивыми результатами, свидетельствующими об активации ферментов и одновременном подавлении клеточной пролиферации под влиянием МРА. Хотя МРА обладает способностью ингибировать пролиферацию, из этого не обязательно следует, что он подавляет развитие рака молочных желез, поскольку условия гиперэстрогении на локальном уровне, вызванные МРА, могут способствовать увеличению риска развития рака, несмотря на подавление пролиферативных процессов. Хотя результаты данного исследования, выполненного *in vitro*, не могут быть экстраполированы на клинические результаты, представляется вероятным, что по сравнению с ДНГ, ЛНГ и НЭТ, МРА может способствовать созданию условий гиперэстрогении на локальном уровне в ткани молочной железы при использовании в комбинации с E2 в составе препаратов для ЗГТ. Таким образом, МРА нельзя считать лучшим выбором для этих целей среди других прогестагенов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что прогестагены оказывают различное влияние на ферменты, участвующие в метаболизме эстрогенов в раковых клетках молочной железы в зависимости от их характеристик и режима терапии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить, действительно ли медроксипрогестерона ацетат, широко используемый в препаратах для ЗГТ, способствует повышению риска развития рака молочных желез по сравнению с другими прогестагенами.

# Маммографическая плотность в мультиэтнической когорте

## Mammographic density in a multiethnic cohort

L.A. Habel., A.M. Capra.,  
N. Oestreicher et al.

*Menopause. 2007;14(5):891—9.*

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Сравнить маммографическую плотность у женщин в пременопаузе и ранней постменопаузе, принадлежащих к четырем расовым/этническим группам.

**ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.** В исследовании Здоровье Женщин через Нации (Women's Health Across the Nation) вошли 391 пациентка белой расы, 60 афроамериканок, 171 японка и 179 китайнок. Маммография проводилась в пременопаузе или в ранней постменопаузе, оценивалась маммографическая плотность с уточнением процентной доли плотной ткани молочной железы. Уточнялись данные о принадлежности к расе и этнической группе, влияние образ жизни и других факторов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средний процент плотности ткани молочной железы с поправкой на возраст был наибольшим у китайнок (5%), наименьший — у афроамериканок (34%). С учетом индекса массы тела, периода климактерия, возраста первых родов, длительности лактации, объема талии, статуса курения было показано, что наибольший средний процент плотности имелся у афроамериканок (51%), а наименьший — у японок (39%). В противоположность этому, площадь плотной ткани была наибольшей у афроамериканок и одинаковой у женщин белой расы, японок и китайнок.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ни учет возраста, ни других факторов при оценке процента плотности ткани молочных желез не отразили современные различия частоты рака молочной железы среди афроамериканок, китайнок, японок и белых женщин одинакового возраста.

# Заместительная гормонотерапия, маммографический скрининг и изменение частоты рака молочной железы с возрастом: экологическое исследование сравнения двух европейских популяций

Hormone replacement therapy, mammography screening  
and changing age-specific incidence rates of breast cancer:  
an ecological study comparing two European populations

H. M. Verkooyen., V. C. Koot.,  
G. Fioretta et al.

*Breast Cancer Res Treat.* 2008;  
107 (3):389—95

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** В 2003 году впервые снизилась частота рака молочной железы в США. Эксперты продолжают обсуждать, произошло ли это в связи со снижением частоты проведения скрининговой маммографии или более редким назначением заместительной гормональной терапии (ЗГТ) после опубликования предварительных результатов исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's health Initiative (WHI)). Целью данного исследования явилось изучение влияния маммографического скрининга и применения ЗГТ на частоту и гистологические характеристики рака молочной железы в каждой возрастной группе при сравнении двух популяций с высокой частотой проведения маммографического скрининга, но различной распространенностью приема ЗГТ.

**ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.** В анализ включены все случаи инвазивного рака молочной железы по данным Женевского регистра раковых заболеваний (n=4 909) и Голландского

регистра раковых заболеваний (n=152 428) за период 1989—2003 гг. Сравнивалась частота рака молочной железы в зависимости от возраста и тенденции к гистологическим подтипам в двух популяциях.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** За период 1989—1991 гг. частота рака молочной железы увеличивалась с возрастом в обеих популяциях. В 2001—2003 гг. у женщин в возрасте 60—64 лет частота была наибольшей в Швейцарии, в то время как в Голландии частота продолжала увеличиваться с возрастом. Ежегодный прирост частоты протокового рака был аналогичным в Голландии (2,3%) и Швейцарии (2,5%), но ежегодный прирост частоты долевого рака был выше в Швейцарии (10%) в сравнении с Голландией (5%).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Различия в возрастном распределении и гистологическом подтипе рака молочной железы в двух европейских популяциях не связаны с маммографическим скринингом, поскольку в обеих популяциях он проводится регулярно. Распространенность приема ЗГТ высока в Швейцарии и очень низка в Голландии, этим можно объяснить полученные различия. Однако другие этиологические факторы и различия в гистологической оценке также могут иметь значение.



# Частота рака молочной железы и заместительная гормональная терапия: результаты проспективной фазы исследования MISSION

## Breast cancer incidence and hormone replacement therapy: Results from the MISSION study, prospective phase

Espié M, Daures JP, Chevallier T  
et al.

*Gynecol Endocrinol.* 2007; 23  
(7):391—7

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Изучить риск развития рака молочных желез, заболеваемости и распространенности во французской популяции в зависимости от приема заместительной гормональной терапии

**ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.** Исследование MISSION (Менопауза: Риск Рака Молочной Железы, Заболеваемость и Распространенность) является историческим проспективным исследованием, в котором проводился случайный выбор пациенток для уточнения частоты рака молочной железы на фоне приема и без заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Первая проспективная фаза была начата в январе 2005 г. и завершена 30 июня 2006 г. Участницы исследования были разделены на 2 группы: принимавшие ЗГТ (режимы, наиболее часто назначаемые во Франции или прекратившие прием менее 5 лет назад) и не принимавшие ЗГТ (никогда или прекратившие прием более 5 лет назад). Всего в исследование было включено 6755 женщин, в проспективный анализ вошли данные 4949 пациенток: 2693 в группе приема ЗГТ и 2256 в группе не принимавших ЗГТ.

Женщины в первой группе (принимающие ЗГТ или недавно прекратившие прием) были моложе, реже имели избыточную массу тела, у них реже встречались указания на родственниц больных раком молочной железы в сравнении с пациентками второй группы (не принимавших ЗГТ или давно прекративших прием). Средняя продолжительность применения ЗГТ составила 8,3 лет, 31% женщин принимали ее более 10 лет.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Частота новых случаев рака молочной железы составила 0,64% в группе приема ЗГТ и 0,70% в группе не получавших эту терапию (относительный риск 0,914, 95% ДИ 0,449—1,858). Средний возраст выявления рака был одинаков в обеих группах. Частота рака в первой группе не различалась в зависимости от пути введения эстрогенов (трансдермально — 0,69%, перорально — 0,52%) или типа ЗГТ (монотерапия эстрогенами — 0,28%, комбинация эстрадиола и прогестерона — 0,40%, комбинация эстрадиола и синтетического прогестагена — 0,94%). Все же более благоприятный эффект отмечался при приеме натурального прогестерона, чем синтетических прогестагенов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Не было получено данных о повышении риска рака молочной железы при использовании ЗГТ в сравнении с пациентками, никогда не принимавшими гормональную терапию.

# Взаимосвязь избыточного веса и риска рака молочной железы в постменопаузе

## Weight Gain Related to Postmenopausal Breast Cancer Risk

A. Jiyoung

*Archives of Internal Medicine*  
2007;15: 123-131

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Изучить возможную взаимосвязь между увеличением риска рака молочной железы у женщин, не применявших заместительную гормональную терапию, и повышением веса в течение жизни. Ожирение является известным фактором риска рака молочной железы после менопаузы. Эстрогены могут накапливаться в жировой ткани и в последующем инициировать или стимулировать рост раковых клеток в тканях молочных желез.

**ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.** Исследователи из Национального Института Рака США проанализировали данные 99 039 женщин в постменопаузе, участниц исследования Диета и Здоровье, проводимого этим учреждением. В 1996 г. пациентки называли свой вес на момент начала исследования, а затем указывали массу тела в 18, 35 и 50 лет. Индекс массы тела использовался для распределения женщин на группы с низкой массой тела, нормальным весом, избыточной массой тела или ожирением. К 2000 году у 2 111 женщин был выявлен рак молочной железы.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** У женщин, не принимавших препараты ЗГТ, но набиравших вес в раннем репродуктивном возрасте (от 18 до 35 лет), позднем репродуктивном (от 35 до 50 лет), в пери- и постменопаузе (от 50 до настоящего возраста) или в течение всей жизни (от 18 до настоящего возраста), была выявлена взаимосвязь с повышением риска рака молочной железы в сравнении с женщинами, которые поддерживали стабильную массу тела. Женщины, у которых не было избыточной массы тела или ожирения в возрасте 18 лет, но оно развивалось между 35—50 годами, риск развития рака молочной железы повышался в 1,4 раза в сравнении с женщинами со стабильной массой тела. У худевших пациенток риск рака снижался до цифр женщин со стабильно низкой массой тела.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Набор веса во взрослом периоде демонстрирует отложения в жировом депо, но не набор мышечной массы, поэтому повышение веса отражает возрастные метаболические изменения, которые могут играть роль в развитии рака молочной железы. Полученные данные могут быть использованы в рекомендациях органов здравоохранения о необходимости поддержания нормальной массы тела с целью профилактики развития рака молочной железы.

# Воздействие приема алкоголя и гормонов в постменопаузе на риск рака молочной железы

## Interactions between intakes of alcohol and postmenopausal hormones on risk of breast cancer

Nielsen NR, Grønbaek M.

*Int J Cancer.*  
2008;122(5):1109-13.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Определить воздействие приема алкоголя наряду с получением гормональной терапии на риск рака молочной железы. Алкоголь и прием гормонов в постменопаузе являются хорошо изученными модифицируемыми факторами риска рака молочной железы. Алкоголь может снизить метаболический клиренс эстрадиола, а риск рака молочной железы при приеме заместительной гормонотерапии зависит от уровня алкоголя в крови.

**ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.** 5 035 женщин в постменопаузе, принимавших участие в Исследовании Сердца в Копенгагене за период с 1981—1983 гг. с последующим наблюдением до 2002 года (Copenhagen City Heart Study), были опрошены относительно приема алкоголя и препаратов заместительной гормонотерапии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** За время наблюдения у 267 женщин развился рак

молочной железы. Отмечено, что прием алкоголя ассоциируется с небольшим повышением риска рака молочной железы (вероятность 1,11 на одну дозу алкоголя в день, 95% ДИ: 0,99—1,25). У пациенток, получавших ЗГТ, риск также несколько был повышен (отношение рисков=2,00, 95% ДИ: 1,52—2,61) в сравнении с пациентками, не принимавшими ЗГТ. Отмечено взаимодействие двух факторов: у пациенток, потреблявших более 2 доз алкоголя в сутки, и при этом принимавших ЗГТ, риск рака молочной железы повышался до 4,74 (95% ДИ: 2,61—8,59) в сравнении с пациентками, не потреблявшими алкоголь и не получавшими ЗГТ. Алкоголь не ассоциировался с раком молочной железы у женщин, не принимавших ЗГТ (отношение рисков=0,98 на одну дозу алкоголя/день, 95% ДИ: 0,82—1,78).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявленная взаимосвязь между приемом алкоголя и заместительной гормональной терапией должна оказать влияние как на рекомендации, касающиеся назначения ЗГТ, так и количества употребляемого женщинами в постменопаузе алкоголя.

# Профилактика рака молочной железы

## Breast cancer prevention

**J. Russo, G. Balogh, I. H. Russo**

*Climacteric. 2007;  
10 Suppl. 2:47—53.*

Авторы разработали новый подход к профилактике рака молочной железы, особо отмечая превентивную роль первой завершенной в раннем возрасте беременности, индуцированную гормонами дифференцировку и наличие возможности идентифицировать особенности генома для последующего снижения риска. Ранняя беременность оставляет «отпечаток» на геноме молочной железы, что снижает подверженность этого органа раку. На клеточном уровне авторы достигли перевода популяции стволовых клеток 1, высокочувствительных к раку, в популяцию стволовых клеток 2, рефрактерных к процессам канцерогенеза. В случай-контроль исследовании сравнивались профиль экспрессии генов в ткани нормальной молочной железы у рожавших и нерожавших женщин в постменопаузе

больных раком молочной железы (случаи) и здоровых (контроль). Было показано, что ранняя завершенная беременность индуцирует специфические геномные изменения в постменопаузальной молочной железе в виде биомаркера стволовых клеток 2. Они содержат специфические гены, контролирующие транскрипцию, процессинг РНК, иммунный ответ, апоптоз и восстановление ДНК. Далее в плазме с помощью ELISA метода выявлены белки, кодируемые этими генами. В настоящее время разрабатываются клинические исследования для доказательства того факта, что рекомбинантный хорионический гонадотропин также может оставить геномные изменения стволовых клеток 2. Эта концепция сейчас применяется для поиска доступных химиопротективных агентов, которые следует применять длительное время для поддержания супрессии специфических метаболических путей или изменения функции органа.

# Маммографическая плотность у женщин с преждевременным истощением яичников, принимающих заместительную гормональную терапию

## Breast density in women with premature ovarian failure using hormone therapy

C. L. Benetti-Pinto,  
P. M. Soares, L. A. Magna et al.

*Gynecol Endocrinol.* 2008; 24  
(1):40—3.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Женщинам с преждевременным выключением функции яичников назначается эстроген-гестагенная терапия. Однако влияние этой терапии на состояние молочных желез у таких пациенток остается дискуссионным. Целью данного исследования явилась оценка маммографической плотности у женщин с преждевременным выключением функции яичников (ПНЯ) на фоне эстроген-гестагенной терапии в сравнении с нормально менструирующими женщинами.

**ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.** В перекрестном исследовании наблюдалась 31 пациентка с ПНЯ, которые получали эквивалентные эстрогены и медроксипрогестерона ацетат. В контрольную группу вошли 31 нормально менструирующая женщина, которые были подобраны в пару по возрасту. Всем женщинам проводилась маммография, анализ

осуществлялся с помощью цифровой обработки и по классификации Вульфа (низкая плотность N1 и P1, высокая плотность P2 и DY). Также учитывались количество родов, лактация, индекс массы тела, длительность приема гормональной терапии и факт выключения функции яичников.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** С помощью цифровой обработки было выявлено отсутствие различий маммографической плотности между группами: 24,1+/-14,6% в группе ПНЯ и 21,8+/-11,3% в контрольной группе. При использовании классификации Вульфа также не было обнаружено значимых различий между группами, увеличенная плотность молочных желез была выявлена в 51,6% случаев в группе ПНЯ и в 35,5% случаев в контрольной группе.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Периоды гипоэстрогении с последующим назначением ЗГТ не вызывают изменений плотности молочных желез у женщин с преждевременным выключением функции яичников в сравнении с нормально менструирующими женщинами того же возраста.

# Прием ЗГТ и вариации риска рака молочной железы

## Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer

L. Opatrny, S. Dell'Aniello,  
S. Assouline et al.

*BJOG 2008;115 (2):169—75*

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Определить влияние различных типов и препаратов заместительной гормонотерапии на риск рака молочной железы у женщин в постменопаузе.

**ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.** В популяционном случай контроль исследовании, проведенном в Великобритании, наблюдались женщины в возрасте от 50 до 75 лет за период с 1998 по 2004 гг. Изучалась частота рака молочной железы в зависимости от типа ЗГТ за 30-летний период.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено 6347 случаев рака молочной железы, к которым были подобраны 31 516 женщин контрольной группы. Средний возраст пациенток основной группы составил 61 год, из них в 21% случаев была произведена гистерэктомия. Частота рака молочной железы возрастала по мере приема пероральных форм комби-

нированных препаратов (откорректированный относительный риск (ОР) 1,38; 95% ДИ 1,27—1,49) в сравнении с пластырями (ОР 1,08; 95% ДИ 0,81—1,43). Эта зависимость сохранялась при назначении непрерывного (ОР 1,29; 95% ДИ 1,07—1,56) и циклического режимов (ОР 1,33; 95% ДИ 1,21—1,46) комбинированной ЗГТ. Частота рака молочной железы не была повышена на фоне приема монотерапии эстрогенами (ОР 0,97; 95% ДИ 0,86—1,09) или тиболона (ОР 0,86; 95% ДИ 0,65—1,13). Однако у женщин, перешедших на прием тиболона с комбинированной ЗГТ, риск был выше (ОР 1,29; 95% ДИ 1,09—1,52).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Риск рака молочной железы варьируется в зависимости от типа и режима ЗГТ. Пероральная комбинированная эстроген-гестагенная терапия ассоциируется с повышением риска рака молочной железы по мере увеличения длительности приема. Однако это исследование было наблюдательным, поэтому к интерпретации данных следует относиться с осторожностью.

# Сокращение использования ЗГТ и эпидемия остеопороза: возможный сценарий на будущее

## The HRT misuse and osteoporosis epidemic: a possible future scenario

**M. Gambacciani, M. Ciaroni  
и A. R. Genazzani**

*Climacteric 2007;10:273—275*

### **РЕЗЮМЕ**

Недавние споры, касающиеся использования заместительной гормональной терапии (ЗГТ), причинили много беспокойства женщинам и их лечащим врачам. В результате, в США число женщин, принимающих ЗГТ, резко снизилось. Следовательно, потенциальное, благоприятное влияние этой терапии на снижение риска переломов может быть потеряно в такой степени, что в следующие несколько лет мы можем ожидать дополнительно 43 008 переломов в год среди женщин в возрасте 65—69 лет.

После опубликования первоначальных результатов исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative (WHI)), число женщин, принимающих ЗГТ в США, снизилось с 5,6 миллионов в 2001 году до 2,5 миллионов в 2003 году. Однако в этом исследовании даже краткосрочное использование непрерывного комбинированного режима терапии эстрогенами и прогестагенами или стандартной дозы конъюгированных эквинных эстрогенов способствовало снижению риска переломов. Эффект гормональной терапии на частоту переломов является быстрым, проявляется уже на первом году лечения и сохраняется в течение всего периода использования гормонов. В настоящее время продемонстри-

ровано, что и более низкие дозы ЗГТ столь же эффективны в отношении остеопороза. Недавно в США Администрацией по контролю за продовольствием и лекарственными средствами был лицензирован ультранизкодозированный эстроген для профилактики остеопороза (Меностар®, Байер Шеринг Фарма, Германия). Кроме того, Bagger и соавт. (1) в ходе долгосрочного наблюдения за здоровыми женщинами в постменопаузе, которые ранее в течение 2—3 лет использовали ЗГТ, продемонстрировали, что ее эффект на костную массу сохраняется в течение многих лет после прекращения лечения и, что еще более важно, относительный риск всех переломов, обусловленных остеопорозом, снижается на 52%. Если взять за основу, что использование ЗГТ даже в течение ограниченного промежутка времени в ранней постменопаузе может обеспечить длительные выгоды и предотвратить потерю костной ткани и связанных с нею переломов, можно предположить, что снижение использования ЗГТ, возможно, повлияет на распространенность переломов вследствие остеопороза у тех женщин, которые не получали гормоны в ранней постменопаузе.

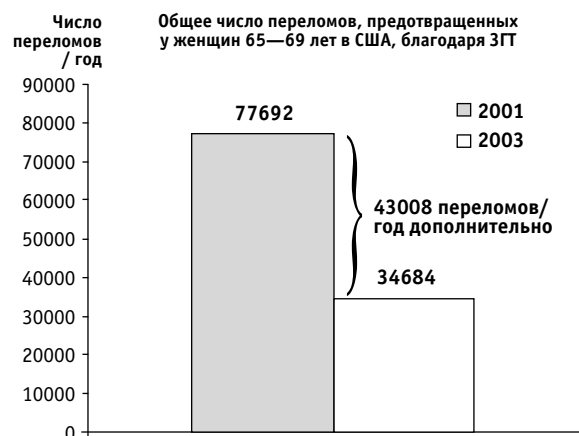
Используя общеизвестные данные о частоте переломов в развитых странах, можно подсчитать относительные эффекты снижения использования ЗГТ, принимая во внимание возможное влияние приема ЗГТ в течение 3—5 лет на костную ткань у 50-летних женщин, включая частоту переломов 10—15 лет спустя. Kanis и соавт. показали (2), что, в целом, частота переломов у женщин в возрасте 65—69 лет составила 2668

О  
С  
Т  
Е  
О  
П  
О  
Р  
О  
З

переломов/100 000 женщин/лет. В 2001 году в США 5,6 миллионов женщин получали ЗГТ. Если бы 5,6 миллионов женщин в возрасте 65—69 лет не получали эту терапию ранее, у них можно было ожидать 149 408 переломов в год. Если результаты Vagger и соавт. верны и ЗГТ сокращает риск переломов на 52% спустя 10—15 лет, возможно, благодаря этой терапии будет предотвращено 77 692 переломов в год. Основываясь на вышеприведенных данных использования ЗГТ в 2001 году (4) через 10—15 лет можно ожидать только 71 716 переломов в год.

В 2003 году в США только 2,5 миллионов женщин использовали ЗГТ; у 2,5 миллионов женщин в возрасте 65—69 лет, можно было ожидать 66 700 переломов в год. ЗГТ, назначенная таким женщинам в ранней постменопаузе, потенциально предотвратила бы 34 684 переломов в год. Таким образом, из-за резкого снижения числа пользователей ЗГТ, может произойти дополнительно 43 008 переломов в год у женщин в возрасте 65—69 лет (см. рис.). Эта внушительная цифра подтверждается общеизвестными данными о высокой частоте переломов у женщин старшего возраста.

Основанный на первоначальной и частичной интерпретации данных WHI взгляд на ЗГТ подорвал веру в эту терапию, что привело к отказу от ее использования или прекращению уже назначенного лечения у многих женщин. Женщины нуждаются в мягком и постепенном переходе от высоких уровней половых стероидов, которые отмечаются в репродуктивном периоде, к резкому дефициту эстрогенов в постменопаузе. Рано назначенная и индивидуально подобранная гормональная терапия может обеспечить существенные выгоды для здоровья и общего благосостояния женщин. В результате поверхностной и упрощенной интерпретации научных данных отсутствие одновременного профилактического влияния в отношении предотвращения переломов при лечении климактерических симптомов, наносит потенциальный вред здоровью женщин. Кро-



**Рис. 1.**  
**Теоретически ожидаемое предотвращение общего числа переломов в США, подсчитанное у женщин в возрасте 65—69 лет согласно числу принимавших ЗГТ в 2001 году (серый цвет) и в 2003 году (белый цвет). Представлено вероятное число дополнительных переломов, ожидаемых из-за снижения использования ЗГТ (см. текст, где представлены детальные расчеты и литературные ссылки)**

ме того, недавно полученные свидетельства достоинств раннего начала ЗГТ в отношении снижения сердечно-сосудистого риска и ее благоприятного влияния на нейровегетативную функцию, а также зависимость эффекта терапии на риск рака молочных желез от типа и комбинации гормонов диктует необходимость срочного пересмотра регулирующими властями их рекомендаций, касающихся ЗГТ.

#### ССЫЛКИ

1. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728—35.
2. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laette C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures. A method for setting intervention thresholds. *Osteoporosis Int* 2001;12:417—27.



# Влияние гестагенов с различной глюкокортикоидной активностью на костный метаболизм

## Effect of progestins with different glucocorticoid activity on bone metabolism

Ishida Y, Mine T, Taguchi T.

*Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68 (3): 423—8.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Гестагены используются в составе заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и контрацептивов. Однако их влияние на костный метаболизм остается неясным, поскольку данные зачастую оказываются противоречивыми.

**ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.** Это исследование было проведено для проверки гипотезы, согласно которой, гестагены без глюкокортикоидных свойств являются лучшим выбором для ЗГТ для достижения благоприятного эффекта на костный метаболизм в сравнении с гестагенами с глюкокортикоидной активностью. Всего 104 женщины в постменопаузе в возрасте 50—75 лет с остеопорозом были рандомизированы на три группы: 1-я группа принимала конъюгированные эстрогены и медроксипрогестерона ацетат (значительная глюкокортикоидная активность); 2-я группа — конъюгированные эстрогены и норэтистерон (без значительной глюкокортикоидной активности); 3-я группа была контрольной (без терапии). Исходно и каждые 6 месяцев на протяжении 2 лет проводилось исследование костной плотности в дистальной трети лучевой кости, а также определялись маркеры костного обмена. Возникновение не позвоночных переломов оценивалось по данным рентгенологического обследования.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 2 года терапии средние изменения костной плотности по отношению к исходным показателям составили 1,6% на фоне комбинации эстрогенов с медроксипрогестерона ацетатом, на фоне комбинации с норэтистероном — 2,3% и в контрольной группе — 1,9%. При этом уровень возрастания плотности был значительно выше на фоне норэтистерона в сравнении с медроксипрогестерона ацетатом ( $p=0,019$ ). Частота возникновения новых переломов на протяжении 2 лет терапии в контрольной группе составила 26% (9 из 34). Частота переломов значительно снизилась на фоне гормонотерапии, включающей норэтистерон (ОР 0,14, 95% ДИ 0,02—0,93,  $P=0,04$ ), в то время как на фоне гормонотерапии, содержащей медроксипрогестерона ацетат, такой тенденции не наблюдалось (ОР 0,41, 95% ДИ 0,14—1,24,  $P=0,11$ ). На фоне обоих режимов ЗГТ через 6 месяцев терапии значительно снизились уровни сывороточного остеокальцина на 29,4% и 23,5%, соответственно, при этом снижение на фоне комбинации эстрогенов с медроксипрогестерона ацетатом было значительно больше, чем на фоне норэтистерона ( $p=0,042$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные позволяют говорить о том, что гестагены без глюкокортикоидной активности являются лучшим выбором для ЗГТ, поскольку увеличивается благоприятное воздействие на костный метаболизм в сравнении с гестагенами с высокой глюкокортикоидной активностью.

О  
С  
Т  
Е  
О  
П  
О  
Р  
О  
З

# Взаимосвязь между жировой и костной тканью. Применение заместительной гормонотерапии и риск переломов: популяционное случай-контроль исследование

## Issues concerning the use of hormone replacement therapy and risk of fracture: a population-based, nested case-control study

G. Corrao, A. Zambon, F. Nicotra  
et al.

*Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65 (1):  
123—9.

**ВВЕДЕНИЕ.** В многочисленных исследованиях было показано, что прием заместительной гормональной терапии (ЗГТ) снижает риск переломов. Однако до сих пор не уточнены следующие вопросы: необходимая продолжительность терапии, длительность оказываемого защитного эффекта после отмены терапии, значимость возраста женщины к моменту начала терапии

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Изучить роль длительности приема ЗГТ и продолжительности ее отмены на риск переломов, а также значимость возраста женщин на момент начала терапии.

**ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.** В популяционном случай-контроль исследовании, выполненном в Ломбардии, Северная Италия, наблюдались 78 294 женщины в возрасте 45—75 лет, которым когда-либо назначалась ЗГТ в период с 1998 по 2000 гг. с последующим наблюдением до 2005 г. включительно. В группу случаев вошли пациентки с переломами, которые имели место в течение

периода наблюдения. Для каждого случая было подобрано до 6 контролей по возрасту и дате включения в исследование. Относительный риск переломов на фоне ЗГТ оценивался с помощью логической регрессии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** В обзор включены данные 1174 случаев и 6760 контролей. В сравнении с пациентками, принимавшими ЗГТ менее 2 месяцев, у принимавших ЗГТ более 20 месяцев относительный риск (ОР) переломов был снижен и составил 0,80 (95% ДИ 0,65, 0,99). Снижение риска переломов было значимым у женщин, принимавших ЗГТ в настоящее время (ОР 0,71, 95% ДИ 0,55, 0,90) или начавших терапию в возрасте 55—65 лет (ОР 0,63, 95% ДИ 0,42, 0,94) и 65—75 лет (ОР 0,56, 95% ДИ 0,32, 0,99). Статистически достоверного наличия протективного эффекта ЗГТ у женщин, начавших ЗГТ в возрасте 45—55 лет, но прекративших ее прием более 6 месяцев не выявлено.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** По мнению авторов, ЗГТ должна применяться длительно для достижения оптимальной защиты от переломов. По-видимому, защитное действие ЗГТ исчезает через несколько месяцев после окончания лечения, что может иметь особое значение у пациенток, начинающих прием гормональной терапии в более позднем возрасте.

# Долговременное влияние гестагенов на качество кости и переломы

## Long-term effects of progestins on bone quality and fractures

J. H. Thijssen

*Gynecol Endocrinol 2007;23  
Suppl 1:45—52.*

Влияние прогестагенов на качество кости и риск переломов интенсивно обсуждается. Так, все основные данные по этой проблеме основаны на экспериментальных исследованиях *in vivo*, длившихся в среднем более года. У молодых женщин, начинающих прием оральных контрацептивов, содержащих только прогестагены, сразу же после пубертатного периода, отмечено значительное снижение качества кости. По мнению экспертов ВОЗ, это не является реальным аргументом для запрета использования оральных контрацептивов. У женщин в постменопаузе не было выявлено защитного влияния или

наоборот антагонистического эффекта в отношении благоприятного влияния эстрогенов на кость со стороны прогестинов. В настоящее время применяется широкий спектр комбинированных препаратов, содержащих эстрогены, оказывающие позитивное воздействие на кости, и при этом их эффект не нивелируется прогестагенами. Однако использование мегестрола ацетата в высокой дозе может оказать отрицательное влияние на кости, включая и выраженный остеопороз, вероятно, за счет наличия у него выраженной глюкокортикоидной активности. В связи с вышеизложенным необходимо значать в составе ЗГТ другие прогестагены, обладающие дополнительным, положительным влиянием на кости.

# Ультранизкодозированная заместительная гормональная терапия и защита кости у женщин в постменопаузе

## Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women

М. Gambacciani, В. Cappagli,  
М. Ciaroni et al.

*Maturitas 2008;59 (1):2—6*

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Оценить влияние низких доз заместительной гормональной терапии у здоровых женщин в постменопаузе.

**ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.** В открытом исследовании здоровые женщины в постменопаузе на протяжении 2 лет получали комбинированную низкодозированную заместительную гормональную терапию (ЗГТ) в непрерывном режиме, содержащую 1 мг эстрадиола и 0,5 мг норэтистерона ацетата на протяжении 28 дней или 0,5 мг 17бета-эстрадиола и 0,25 мг норэтистерона ацетата (ультранизкодозированная ЗГТ) наряду с 1000 мг кальция в сутки. В контрольную группу вошли пациентки, принимавшие только кальций на протяжении 2 лет. Оценка менопаузальных симптомов проводилась по шкале Грина в течение первых 12 недель, а наличие кровяных выделений, минераль-

ная плотность кости (МПК) и маркеры костного обмена изучались через 24 месяца.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Низкодозированная и ультранизкодозированная ЗГТ эффективна для купирования климактерических жалоб. В контрольной группе отмечено значительное ( $P < 0,05$ ) снижение МПК в позвоночнике ( $-2,8 \pm 0,2\%$ ) и шейке бедра ( $-2,8 \pm 0,7\%$ ). В группе низкодозированной ЗГТ отмечено значительное ( $P < 0,05$ ) повышение МПК в позвоночнике ( $5,2 \pm 0,7\%$ ) и шейке бедра ( $2,8 \pm 0,4\%$ ) через 24 месяца терапии. В группе ультранизкодозированной терапии также отмечены достоверные положительные изменения ( $2,0 \pm 0,3$  и  $1,8 \pm 0,3\%$  соответственно). Все изменения статистически отличались от таковых в группе женщин, принимавших только кальций.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Прием низких и ультранизких доз ЗГТ позволяет купировать климактерические жалобы и оказывает защитное влияние на кости у женщин в постменопаузе при снижении минеральной плотности костной ткани.

# Радиоморфометрические измерения нижней челюсти в качестве индикатора возможного наличия остеопороза у женщин в постменопаузе

## Mandibular radiomorphometric measurements as indicators of possible osteoporosis in postmenopausal women

V. Z. Konstantinos, S. A. Chris,  
A. Velegrakis. et al

*Maturitas* 2007;58:226—235

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Оценить диагностическую ценность сравнения отдельных анатомических показателей, выявленных с помощью панорамной рентгенограммы нижней челюсти с минеральной плотностью спинного отдела позвоночника в группе женщин в постменопаузе с остеопенией/остеопорозом и определить частоту потери зубов.

**ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.** На панорамных рентгенограммах нижней челюсти определяли следующие анатомические индикаторы: число потерянных зубов, ширину корковой части кости в области подбородка, панорамный нижнечелюстной индекс и степень резорбции альвеолярных «гребешков», которые могут быть полезны для оценки степени костной резорбции в различных возрастных группах женщин с целью выявления возможного остеопороза. Исследования панорамных рентгенограмм выполнены у 133 женщин в постменопаузе в возрасте от 38 до 80 лет.

Минеральная плотность кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника измерялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. МПК оценивалась как нормальная, если показатели Т-критерия превышали 1,0, остеопению диагностировали при определении Т-критерия от — 1,0 до -2,5, а остеопороз — при Т-критерии менее -2,5, согласно классификации ВОЗ.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В том случае, если Т-критерий в поясничном отделе позво-

ночника был снижен, длительность менопаузы была больше, а уменьшение ширины корковой части кости в области подбородка достигало статистической значимости. Снижение этого показателя на 1 мм увеличивает вероятность остеопении или остеопороза на 43%, с учетом длительности постменопаузы. Также было показано, что возраст женщин, продолжительность постменопаузы, показатели ширины корковой части кости в области подбородка и число потерянных зубов имели статистически значимый эффект на частоту умеренной или выраженной резорбции корковой части нижней челюсти. Что касается потери зубов, было выявлено, что каждая потеря одного зуба увеличивает вероятность умеренной или выраженной резорбции на 6%, приняв во внимание продолжительность постменопаузы. В этом исследовании было также продемонстрировано, что для женщин в постменопаузе характерна тенденция терять зубы в возрасте старше 50 лет (обычно 1-ые и 2-ые моляры нижней челюсти и 1-ые и 2-ые премоляры верхней челюсти). Потеря передних зубов и клыков обычно происходит в возрасте старше 60 лет. В более молодом возрасте женщины имеют тенденцию чаще терять 2-ые премоляры верхней челюсти, чем соответствующие им зубы нижней челюсти.

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ.** Панорамные рентгенограммы составляют неотъемлемую часть почти каждой рутинной оценки состояния зубов, в связи с чем, могут быть полезны для ранней диагностики остеопороза у женщин в постменопаузе. Таким образом, стоматологи имеют достаточные клинические и рентгенологические данные для того, чтобы играть существенную роль в ранней диагностике остеопороза у своих пациентов.

О  
С  
Г  
Е  
О  
П  
О  
Р  
О  
З

# Применение золедроновой кислоты один раз в год для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом

## Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

D. M. Black, P. D. Delmas,  
R. Eastell, I. R. Reid et al.

*N Engl J Med 2007;356:1809—22*

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Оценить влияние применения золедроновой кислоты («Акласта») в дозе 5 мг внутривенно один раз в год на риск возникновения переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом.

**ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.** 3-х летнее, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с участием 7736 женщин (средний возраст 73 года), 3889 из них получали один раз в год внутривенно золедроновую кислоту (продолжительность инъекции 15 минут), 3876 женщин составили группу плацебо. Результаты оценивались к 12, 24 и 36 месяцам исследования. Первичными точками оценки эффективности терапии служили переломы позвонков (определенные морфометрическим методом) и бедра, а вторичными точками — динамика изменений минеральной плотности кости (МПК), показатели костного обмена, а также изучалась безопасность

внутривенного применения золедроновой кислоты один раз в год.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Применение золедроновой кислоты в дозе 5 мг путем внутривенной инфузии один раз в год к концу 3 года терапии снижает риск возникновения переломов позвонков (определенных морфометрическим методом) на 70% ( $p < 0,001$ ), риск переломов бедра на 41% ( $p = 0,002$ ). Риск возникновения клинически выраженных переломов позвонков, внепозвоночных переломов снижался на 77% и 25% соответственно ( $p < 0,001$ ). Применение золедроновой кислоты в дозе 5 мг значительно улучшает МПК (позвонков на 6,7%, бедра на 6,0% ( $p < 0,001$ )) и показатели костного обмена. Применение золедроновой кислоты имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо переносится.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Высокая эффективность терапии, которая выражалась в значительном снижении риска переломов позвонков, бедра и внепозвоночных переломов, в сочетании с полной приверженностью пациенток проводимой терапии указывает на большой потенциал препарата Акласта для лечения постменопаузального остеопороза.



