

Главный редактор В. П. Сметник

Редакционный совет:

Председатель: Л.М. Ильина

A. Genazzani, Пиза, Италия

A. Pines, Тель-Авив, Израиль

В.Е. Балан, Москва, Россия

Я.З. Зайдиева, Москва, Россия

А.А. Кириченко, Москва, Россия

О.М. Лесняк, Екатеринбург, Россия

Г.А. Мельниченко, Москва, Россия

Н.М. Пасман, Екатеринбург, Россия

Н.М. Подзолкова, Москва, Россия

К.Г. Серебрянникова, Москва, Россия

С.В. Юренева, Москва, Россия

Секретарь: В.Н. Коновалова

Разделы:

От главного редактора

Преждевременная недостаточность яичников

Хирургическая менопауза

Молочные железы

Остеопороз

Использованы материалы журналов: **Menopause, Gynaecology Forum, Lancet**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ — антимюллеровый гормон	ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии	МПК — минеральная плотность кости
ГСПС — глобулин, связывающий половые стероиды	ПНЯ — преждевременная недостаточность яичников
ИБС — ишемическая болезнь сердца	РКИ — рандомизированное клиническое исследование
ИСА — индекс свободных андрогенов	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1	ТГ — триглицериды
ЛПВП — липопротеины высокой плотности	

Учредитель: Российская ассоциация по менопаузе

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

Банковские реквизиты Ассоциации:

Наименование: ООО «Российская ассоциация по менопаузе»

ИНН 7728141680

Адрес: 117997, Москва, ул. Акад. Опарина, 4

Наименование банка: ОАО Сбербанк России, Донское ОСБ 7813

КПП 772801001

БИК 044525225

Р/с 40703810738280100645

К/с 30101810400000000225

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

Климактерий. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77-9160 от 31.05.2001.

Формат 60×90/8. Тираж 5000 экз. Заказ № 651.

Цена свободная. ISBN 5-94755-020-2. Издательство «Литера». ©Климактерий.

Отпечатано в типографии издательства «Литера»

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В. П. Сметник

Президент Российской ассоциации по менопаузе, профессор, заслуженный деятель науки

Термин «первичная недостаточность яичников» (ПНЯ) в настоящее время применяется для определения состояния, клиническими характеристиками которого являются аменорея ≥ 4 месяцев у женщин моложе 40 лет, бесплодие и повышение уровня ФСГ до менопаузальных значений. ПНЯ отличается от преждевременной менопаузы «непредсказуемостью» функции яичников, поскольку примерно в 50% случаев существует вероятность ее возобновления, а у 5—10% женщин возможно наступление беременности и даже и роды после постановки этого диагноза. Термин «первичная недостаточность яичников (premature ovarian failure) был предложен еще в 1942 г. F. Albright для определения динамического нарушения функции яичников (континуума), а не «конечного» состояния, но слово «failure» может означать и «полное прекращение», поэтому L.M. Nelson — один из ведущих экспертов в этой области (Fertil Steril 2005;83:1327-32) предложил использовать в таких случаях термин «преждевременная дисфункция яичников». В публикациях последних лет многие эксперты согласны с правомочностью такого определения.

Частота спонтанной недостаточности яичников у женщин моложе 40 лет с хромосомным набором 46 XX составляет около 1%, при этом эпидемиологические исследования указывают на тесную взаимосвязь данного нарушения с возрастом: ПНЯ выявляется у 0.1% женщин моложе 30 лет и у 0.01% женщин в возрасте до 20 лет. Причины, приводящие к развитию ПНЯ, весьма гетерогенны: генетические, ферментативные,

аутоиммунные, инфекционно-токсические, ятрогенные, психогенные, а также дефекты в структуре гонадотропинов. В последние годы большое внимание исследователей уделяется молекулярно-генетическим аспектам этой патологии яичников, поскольку выявлен определенный набор генов, который может отвечать за развитие ПНЯ. Несмотря на низкий процент этого нарушения в популяции, полагают, что высокий уровень выживаемости после лечения онкологических заболеваний в детском, подростковом возрасте и у молодых женщин, по-видимому, будет способствовать быстрому повышению этого показателя в ближайшем будущем (С.А. Sklar. и соавт. J Natl Cancer INST 2006;98:890-6). К сожалению, ранее основное внимание уделяли повышению выживаемости таких пациентов и не обращали достаточного внимания на поддержание их качества жизни в краткосрочной перспективе и, тем более, профилактике долговременных последствий преждевременного выключения функции яичников.

Обследование женщин с внезапно прекратившимися менструациями включает, прежде всего, исключение возможной беременности, определение уровня ФСГ, эстрадиола и тиреоидных гормонов. Если уровень ФСГ достигает менопаузальных значений следует повторить этот анализ через месяц. Как показано в исследовании, выполненном N.H. Alzubaidi и соавт., примерно 50% женщин с ПНЯ посетили трех врачей прежде, чем им был произведен тот или иной тест для определения состояния овариального резерва (Obstet Gynecol 2002;99:720-5). Определение уровня других веществ, характеризующих функциональное состояние яичников, таких как антимюллеровый гормон и ингибин В, значительно повышает достоверность оценки овариального резерва, что убедительно показано в рефератах статей, представленных в данном номере журнала, однако они пока не являются рутинными методами диагностики в нашей стране. Безусловно, приближается время,

когда будет четко выделена полигенная база наследственных форм спонтанной ПНЯ и исследоваться определенный банк генов для оценки индивидуального риска ее развития.

Молодые женщины со спонтанной ПНЯ характеризуются значительно более низкими уровнями эстрогенов по сравнению со своими сверстницами, поэтому обычно им назначается ЗГТ для лечения вазомоторных симптомов и минимизации рисков сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и, возможно, когнитивных нарушений, также как и для поддержания нормальной сексуальной функции. Как показали результаты нашумевшего исследования WHI у более молодых его участниц (50—59 лет) продемонстрированы доказательные данные о снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности. Можно полагать, что преимущества этой терапии будут еще более значимыми у молодых женщин с ПНЯ. Согласно последним рекомендациям Международного общества по менопаузе (2008 г.), которых придерживается Российская ассоциация по менопаузе «ЗГТ может быть рекомендована женщинам с преждевременной/ранней менопаузой не только с целью лечения вазомоторных, урогенитальных нарушений и улучшения качества жизни, но и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и потери костной массы». Эта терапия, как правило, назначается до возраста естественной менопаузы (51 год), выбор режима терапии и путь введения препаратов осуществляется индивидуально.

Поскольку в определенном проценте случаев после диагностики ПНЯ может возобновиться функция яичников, у тех женщин, которым не нужна беременность, должны рассматриваться вопросы контрацепции. Микродозированные КОК (20 мкг этинилэстрадиола) следует назначать с двойной целью — эстрогенного замещения и контрацепции. Однако по сравнению с ЗГТ эти препараты могут быть менее эффективными для профилактики остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве адек-

ватной альтернативы может применяться внутриматочная система с левоноргестрелом в сочетании с натуральным эстрогеном в той или иной форме при проведении ЗГТ у женщин с ПНЯ, которым необходима контрацепция.

Не существует маркеров, которые давали бы возможность судить о вероятности ремиссии и восстановления фертильности у пациенток с ПНЯ, также как нет достаточно эффективных методов восстановления функции яичников и способности к зачатию. В случае необходимости беременности пациентке следует объяснить, что единственным реалистическим выбором для нее является фертилизация *in vitro* с использованием донорских яйцеклеток или эмбрионов. Быстрое совершенствование технологии созревания ооцитов *in vitro*, полученных из стволовых клеток, и криоконсервации ткани яичников, по-видимому, сможет решить острую проблему осуществления репродуктивной функции у женщин с ПНЯ в будущем.

ПНЯ является тем диагнозом, который крайне болезненно воспринимается женщиной в любом возрасте. В недавнем исследовании выявлено, что 71% женщин со спонтанной ПНЯ не были удовлетворены тем, каким образом они получили эту информацию от врача (AA. Groff и соавт. *Fertil Steril* 2005;83:455-74). Необходимо создавать специальные отделы в крупных менопаузальных клиниках, где на междисциплинарной основе проводилось бы ведение таких пациенток, включающее психологическую поддержку, рекомендации по питанию и правильному образу жизни, подбор лечения, как правило, заместительной гормональной терапии, решение проблем репродукции с применением ВРТ или проблем контрацепции в случае необходимости. К сожалению, многие женщины не получившие адекватной помощи при первом обращении к врачу потеряны для динамического наблюдения и мы не знаем точного масштаба этой проблемы в нашей стране.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ

Липидный профиль у женщин с преждевременной недостаточностью яичников

Lipid profile of women with premature ovarian failure

Knauff E.A.H., Westerveld H.E., Goverde A.J. et al.

Menopause 2008;15:919-923

ЦЕЛЬ

Доказано благоприятное влияние эндогенных эстрогенов на содержание липидов и липопротеинов, которые повышают активность рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в печени, что приводит к усилению выведения этих частиц из организма. Наряду с закономерными возрастными изменениями в переходный период вследствие снижения влияния эстрогенов на ЛПНП-рецепторную активность происходит повышение содержания ХС-ЛПНП и триглицеридов (ТГ) в плазме. Спонтанное прекращение функции яичников у женщин моложе 40 лет — преждевременная (идиопатическая) недостаточность яичников (ПНЯ) отмечается примерно у 1% женщин и отличается от преждевременной менопаузы возможным возобновлением функциональной активности яичников. Как известно, преждевременная/ранняя менопауза коррелирует с повышением частоты сердечно-сосудистых событий в долговременной перспективе. ПНЯ и преждевременная менопауза позволяют изучить влияние снижения функции яичников на липидный профиль в независимости от воздействия хронологического возраста.

ДИЗАЙН

У 90 женщин с ПНЯ, которые никогда не получали гормональную терапию, оценивался уровень ТГ, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и ХС-ЛПНП, которые сравнивались с параметрами, полученными у 198 женщин контрольной группы того

же возраста, не использовавших гормональную контрацепцию. Были изучены корреляции между уровнем липидов и параметрами, характеризующими функцию яичников.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После проведения корреляции с индексом массы тела и статусом курения у женщин с ПНЯ было выявлено статистически значимое повышение уровня ТГ (средняя разница: 0,17 ммоль/л (95% ДИ: 0,06-0,29), а уровень ХС-ЛПВП был ниже (на границе статистической значимости). После проведения корректировки с возрастом не определялась взаимосвязь между содержанием ТГ и уровнем других липидов, эстрогенов или длительностью эстроген-дефицитного состояния, однако была выявлена достоверная корреляция между значениями индекса свободных андрогенов, уровнем глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), а также между содержанием тестостерона и концентрацией ТГ и/или ХС-ЛПВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с ПНЯ потеря функции яичников в молодом возрасте сопровождается латентными изменениями липидного профиля (увеличение содержания ТГ и снижение уровня ХС-ЛПВП). Повышение уровня андрогенов, особенно биоактивных фракций, согласно данным об увеличении индекса свободных андрогенов, концентрации тестостерона и снижении уровня ГСПС, является лучшим маркером неблагоприятных изменений липидного профиля по сравнению с изменением содержания эстрогенов и продолжительностью эстроген-дефицитного состояния у этих пациенток. Повышение концентрации ТГ в комбинации с увеличением уровня (свободных) андрогенов может служить ранним проявлением снижения чувствительности к инсулину.

Является ли независимым фактором риска преждевременного старения яичников иммунологический «шум», отражающий наличие аутоиммунных нарушений?

Is the immunological noise of abnormal autoimmunity an independent risk factor for premature ovarian aging?

Gleicher., Wegholer A.,
Oktay K., Barad DH.

Menopause 2009;16:760-764

ЦЕЛЬ

В общей популяции примерно у 10% женщин отмечается преждевременное снижение функции яичников. В своих крайних формах преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) легко диагностируется. Однако в большинстве случаев имеют место субклинические проявления (чаще бесплодие неясного генеза), не соответствующие полностью критериям ПНЯ, для которых авторы предложили термин «преждевременное старение яичников». Показано, что факторами риска преждевременного снижения функции яичников служат следующие общеизвестные этиологические факторы: увеличение числа копий CGG в гене FMR1 (хрупкая хромосома X) (генетическая этиология) и выявление разнообразных аутоиммунных нарушений, характеризующихся небольшим повышением содержания так называемых естественных аутоиммунных антител (аутоиммунная этиология). В какой степени более легкие клинические формы преждевременного старения яичников связаны с этими двумя этиологическими факторами пока остается не ясным.

МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 119 женщин с подтвержденным бесплодием. С помощью линейного и логистического регрессионного анализа изучалось наличие возможной корреляции между параметрами, характеризующими функцию яичников,

нарушения активности иммунной системы, и маркерами, отражающими возможную генетическую этиологию выявленных нарушений (число копий CGG в гене FMR1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 119 участниц исследования у 60 женщин (50,4%) выявлено хотя бы одно иммунологическое нарушение, у остальных 59 участниц (49,6%) такие нарушения не были обнаружены. Статистически значимых различий между этими двумя группами пациенток по таким показателям, как возраст, средние значения уровней ФСГ, эстрадиола и антимюллерового гормона (АМГ) не было выявлено, хотя отмечена тенденция к более высокому содержанию последнего у пациенток с аутоиммунными нарушениями ($P=0.19$). Доказано, что уровень АМГ в большей мере отражает состояние овариального резерва, поэтому не удивительно, что ранее и у пациенток с увеличенным числом копий CGG в гене FMR1 (в диапазоне между 35 и 55) также было выявлена статистически значимая корреляция с уровнем АМГ (а не ФСГ). Была продемонстрирована независимость этих двух этиологических факторов между собой, поскольку генотипически эти две группы различались: в группе пациенток с аутоиммунными нарушениями были выявлены более низкие значения копий CGG ($P < 0.05$) и меньшее число женщин с числом копий CGG ≥ 35 (относительный риск (OR) = 4,0; 95% ДИ 1.3-11,9; $P < 0.01$). Доказано, что показатель — 35 копий CGG в гене FMR1 представляет верхнюю границу нормы и повышение риска преждевременного старения яичника.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя общеизвестно, что для женщин с бесплодием характерны те или иные иммунные нарушения, их выявление в отсутствие выра-

женных (ауто)иммунных расстройств всегда представляет трудную задачу. В медицинском центре по ведению пациенток с бесплодием, в котором работают авторы представленной статьи, рутинно проводится, так называемый, «иммунный скрининг» пациенток, впервые обращающихся за помощью по поводу бесплодия неясного генеза. Этот комплекс исследований включает определение антинуклеарных антител, антифосфолипидных антител (антикардиолипина, антифосфатидилсерина, β 2-гликопротеиновых антител, включая изо-типы IgG, IgM и IgA, уровни общего иммуноглобулина для IgG, IgM и IgA (доказано, что первичное нарушение синтеза иммуноглобулинов повышает риск потери беременности по аутоиммунной причине) и значения неспецифических антияичниковых и антинадпочечниковых антител. Следует помнить, что обнаружение или, наоборот, отсутствие аутоантител не является четким диагностическим критерием наличия или отсутствия (ауто)иммунных нарушений. Чтобы отделить незначительные проявления от выраженных и четких аутоиммунных расстройств, авторы определили их как аутоиммунный «шум». Участницы исследования были отнесены к разряду имеющих аутоиммунные нарушения, если у них был выявлен ≥ 1 из вышеперечисленных иммунных параметров. В результате своих предыдущих работ авторы этой статьи пришли к мнению, что преждевременное снижение функции яичников различной степени тяжести (от преждевременного их старения, согласно их терминологии, до ПНЯ) определяют, в основном, два этиологических фактора. Во-первых, повышение числа копий CGG в гене FMR1 (генетический фактор), которое четко коррелирует с распространенностью и тяжестью яичниковой недостаточности, при этом, этот риск возникает, хотя и является незначительным уже при превышении 31 копии CGG. Во-вторых, наряду с более тяжелыми формами аутоиммунных нарушений, независимым фактором риска преждевременного снижения функции яичников является наличие так называемого, иммунологического «шума».

Поскольку обнаружение даже незначительных аутоиммунных отклонений у молодых женщин повышает риск преждевременного старения яичников, следует проводить исследование функции иммунной системы при бесплодии неясного генеза. Значимость аутоиммунных нарушений была подтверждена недавно в работе А. Tsigkou и соавт. (J Clin Endocrinol Metab 2000;93:1263-1269), которые разделили пациенток с ПНЯ иммунологической и генетической этиологии и показали, что при наличии аутоиммунных нарушений определяется повышение содержания ингибина в сыворотке, а в яичниках — деструкция тека-клеток при сохранении активности гранулезных клеток. Деструкция текальных клеток является маркером вызванного аутоиммунными причинами преждевременного старения яичников и способствует более «мягким» изменениям их функции, характерным для аутоиммунных форм этого нарушения. Вследствие деструкции текальных клеток отмечается снижение уровня образования андрогенов примерно на 25% у этих пациенток по сравнению с женщинами с другими формами преждевременного старения яичников. Эти нарушения могут определять клинические проявления и иметь значение при выборе препарата для заместительной гормональной терапии. Результаты данного исследования подняли базовый вопрос о клинической значимости аутоиммунного «шума» в целом, если эти нарушения столь важны для сохранения репродуктивной функции, они могут иметь значение и для других физиологических процессов в организме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Даже незначительные аутоиммунные нарушения, так называемый иммунологический «шум», повышают риск преждевременного старения яичников, часто клинически проявляющегося только наличием бесплодия неясного генеза. Выявление аутоиммунных нарушений, а также повышения числа копий CGG в гене FMR1 у молодых женщин отражает их предрасположенность к преждевременному снижению овариального резерва и развитию бесплодия.

Однократное определение уровня антимюллерова гормона у женщин в позднем репродуктивном периоде является хорошим предиктором наступления менопаузы

A single test of antimüllerrian hormone in late reproductive-aged women is a good predictor of menopause

*F.R. Tehrani,
M. Solaymani-Dodaran, F. Azizi.*

Menopause 2009;16:797-802

ЦЕЛЬ

Менопауза является важнейшей отправной точкой потери фертильности. Реалии современной жизни вынуждают женщин откладывать рождение ребенка до позднего репродуктивного периода, поэтому знание отпущенного им периода времени до момента менопаузы позволило бы им планировать свою дальнейшую жизнь. Целью данного исследования явилось определение возможности с помощью однократного определения содержания антимюллерова гормона (АМГ) предсказать сроки наступления менопаузы у женщин в позднем репродуктивном периоде.

МЕТОДЫ

В когорте участниц Tehran Lipid and Glucose Study было выделено 147 фертильных женщин в возрасте от 40 до 50 лет с регулярным менструальным циклом, у которых трижды с трехлетним интервалом (Т1-Т3) определялся уровень АМГ в крови. Для оценки менопаузального статуса женщин использовали классификацию ВОЗ. Подсчитывали показатель — receiver operating characteristic (ROC AUC), позволивший оценить возможность использования исходного уровня АМГ (Т1) для того, чтобы разделить женщин на две группы: на тех, у кого менопауза наступит или, наоборот, не наступит в течение ближайших 6 лет. Были подсчитаны конечные точки и их релевантная чувствительность, специфичность, поло-

жительные или отрицательные предикторные значения изучаемых показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 147 женщин в течение периода наблюдения менопауза наступила у 60-ти. При исходном определении уровня АМГ (Т1), возможность его использования в качестве точного предиктора наступления менопаузы в течение последующих 6 лет для женщин от 40 до 50 лет составила 88% (площадь под ROC AUC 0.88; 95% ДИ, 0,83-0,94; $P < 0.001$) и не зависела от их возраста, величины ИМТ или сочетания этих показателей. Хотя уровень АМГ, как правило, ниже у женщин с ожирением, его корректировка с величиной ИМТ не выявила различий. Средние значения АМГ снизились от 0.95 нг/мл (Т1) до 0.19 нг/мл (Т2) и затем до 0.07 нг/мл (Т3). Пороговое значение АМГ, продемонстрировавшее оптимальную комбинацию чувствительности (82%) и специфичности (87%), составило 0.39 нг/мл. Было показано, что в 90 % случаев (95% ДИ, 0.81-0.96) у женщин с уровнем АМГ, превышающим 0.39 нг/мл, менопауза в течение ближайших 6 лет не наступит. Результаты использования более низких (0.365 нг/мл) или более высоких пороговых значений этого показателя (0.49 нг/мл) в качестве предиктора наступления менопаузы оказались отрицательными. Статистический анализ результатов для женщин в возрасте от 40 до 44 лет и от 45 до 49 лет продемонстрировал сходные данные (пороговые значения АМГ составили 0.49 и 0.365 нг/мл, соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя средний возраст наступления менопаузы колеблется между 50 и 52 годами, он может варьировать от 40 до 60 лет. Примерно у 10% женщин менопауза наступает ранее 45 лет. В

любом возрасте у отдельных женщин имеются значительные отличия характеристик фолликулярного пула. Наряду с другими (эндокринологическими и сонографическими) методами, была продемонстрирована значимость определения уровня АМГ в качестве наилучшего маркера, отражающего постепенное снижение репродуктивной функции с возрастом. Как известно, АМГ секретируется гранулезными клетками фолликулов и регулирует их развитие на ранних этапах, его уровень четко взаимосвязан с числом антральных фолликулов. Уменьшение содержания АМГ в сыворотке характеризует постепенное снижение овариального пула с возрастом и эта корреляция является более сильной по сравнению с изменениями уровней ингибина В, эстрадиола, ФСГ или ЛГ. Уровни АМГ у женщин с нормальными овуляторными циклами начинают снижаться с возрастом гораздо раньше по сравнению со сдвигами других маркеров, таких как ФСГ и ингибин В. Результаты нескольких одномоментных исследований показали, что определение уровня АМГ можно использовать в качестве нового теста, помогающего предсказать сроки наступления менопаузы, однако было проведено только несколько долговременных исследований с целью подтверждения его возможной роли в качестве предиктора менопаузы. Так I.A. van Rooij и соавт. (Menopause 2004;11:601-606) исследовали 81 фертильную женщину в возрасте от 25 до 46 лет в течение, в среднем, 4 лет и определяли уровни АМГ дважды за этот период. После корректировки с возрастом авторы этой работы определили, что только уровни АМГ и ингибина В статистически значимо коррелировали с наступлением пременопаузы. Чувствительность определения содержания АМГ в качестве предиктора наступления менопаузы составила 87% и этот показатель увеличивался до 97%, если учитывались также возраст и уровень ингибина В. Затем M.R.Sowers и соавт. (J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3478-34-83) исследовали уровни АМГ, ингибина В и ФСГ у 50 женщин в пре- и перименопаузе и показали, что именно исходные значения АМГ, а не его уровень спустя определенное время, служит предиктором возраста наступления менопаузы. Как и в других работах, снижение

с возрастом этого показателя происходило раньше, чем появлялись сдвиги других параметров, связанных со старением яичников. Авторы показали, что достижение критического порога содержания этого гормона наступает примерно за 5 лет до менопаузы. В другой работе (Prospect-Epic cohort) J. van Disseldorp и соавт. (J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2129-2134) изучали содержание АМГ у 144 женщин в возрасте от 25 до 46 лет и подсчитали с помощью специальных математических методов пороговые значения АМГ в качестве предиктора возраста наступления менопаузы. Эти авторы показали, что у женщины с более низкими значениями АМГ для своего возраста менопауза наступит на 7-10 лет раньше среднего возраста менопаузы и, наоборот, при определении значений АМГ, превышающих возрастную норму, можно ожидать наступления менопаузы спустя 2 года от среднего возраста менопаузы.

Несколько характеристик АМГ делают его определение идеальным тестом для предсказания срока наступления менопаузы: 1. АМГ секретируется только яичниками, поэтому его значения в сыворотке отражают состояние овариального пула фолликулов; 2. содержание АМГ снижается с возрастом и это снижение начинается до изменения уровня других общеизвестных показателей, характеризующих функцию яичников; 3. уровень АМГ практически стабилен в отдельных циклах и его однократное определение считается достаточным для оценки этого параметра у конкретной женщины; 4. в позднем репродуктивном периоде не отмечается флюктуаций уровня АМГ при определении его значений в динамике отдельного менструального цикла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из 10-ти фертильных женщин в возрасте от 40 до 50 лет (поздний репродуктивный период) с уровнем АМГ, превышающим 0.39 нг/мл, только одна достигнет менопаузального статуса в течение ближайших 6 лет. Однократное определение уровня АМГ служит хорошим предиктором наличия нормальных менструальных циклов в течение этого периода времени у фертильных женщин позднего репродуктивного возраста.

Наступает ли постменопауза в действительности раньше менопаузы?

Does postmenopause actually begin before menopause?

A. Brzezinsky

Menopause 2008;15:1045-1047

Процесс репродуктивного старения характеризуется снижением, как качества, так и количества ооцитов в фолликулах. Уменьшение с возрастом резерва ооцитов, содержащихся в коре яичников, сопровождается резким снижением фертильности женщин после 40 лет. Полагают, что постепенная, но стабильная деградация когезинов и других факторов, «сцепляющих» четыре хроматиды между собой, во время метафазы I и укорочение теломер являются основными факторами связанного с увеличением возраста снижения способности женщины к зачатию (1). Уменьшение числа фолликулов и функциональной активности гранулезных клеток сопровождается одновременным снижением секреции ингибина В и повышением секреции ФСГ в фолликулиновую и позднюю лютеиновую фазы цикла, что, в свою очередь, приводит к преждевременному началу развития фолликула и укорочению фолликулиновой фазы цикла при сохранении регулярного менструального цикла (2). С этим связано сокращение продолжительности менструального цикла на 2-3 дня — первый значимый признак процесса репродуктивного старения. Вероятность успешных результатов программы ВРТ, помимо возраста, определяется следующими гормональными и сонографическими маркерами состояния овариального резерва: концентрация ФСГ, ЛГ, эстрадиола, ингибина, антимюллерового гормона, объем яичников и число антральных фолликулов.

Характеристики снижения овариального резерва интенсивно изучались в контексте возможного их влияния на репродуктивный потенциал и гораздо меньше внимания уделялось возможным последствиям этих изме-

нений функции яичников, которые могут наступать задолго до наступления менопаузы, в отношении здоровья женщины в целом. Так результаты исследования L. Pal и соавт., представленные ниже, свидетельствуют о влиянии сниженного резерва яичников и связанного с этим уменьшения уровня эстрогенов и тестостерона на развитие сексуальной дисфункции, нарушение сна, усиление костного метаболизма и снижение минеральной плотности кости.

Считается общепринятым, что вазомоторные симптомы, снижение либидо, дисфория, нарушение сна, также как изменения липидного профиля связаны с изменением уровня половых гормонов по мере приближения менопаузы. Аргументом в пользу этого, служит благоприятное влияние заместительной гормональной терапии на эти симптомы и метаболические сдвиги. Однако следует помнить, что у женщин, которые еще менструируют, могут отмечаться достаточно высокие уровни эстрадиола. Более того, выявляется парадоксальная отрицательная корреляция базальных значений эстрадиола с величиной овариального резерва и ответом на стимуляцию менотропином при проведении стимуляции яичников. Так, при осуществлении процедур фертилизации *in vitro* и переноса эмбрионов более высокий процент неудач наблюдается при повышении концентрации эстрадиола на третий день цикла (≥ 80 пг/мл) в независимости от содержания ФСГ.

Возможно, механизмы, лежащие в основе развития вазомоторных симптомов перед наступлением менопаузы являются более сложными, чем просто снижение уровня эстрадиола, и в них вовлечены и другие факторы. Аргументом в пользу этого служат данные, полученные в ходе исследования Daily Hormone Study, которое было проведено в рамках Study of Women's Across the Nation (3), не выявившие четкой взаимосвязи между характеристиками менструального цикла и наличием или отсут-

ствием вазомоторных симптомов, которые могли отмечаться у женщин как с овуляторными, так и с ановуляторными циклами. У большинства женщин в пременопаузе секреция эстрогенов была сходной или даже превышала эти показатели у более молодых женщин, и появление вазомоторных симптомов не являлось четким предиктором сроков наступления менопаузы. По мнению авторов, в таких случаях возникновение менопаузальных симптомов, в большей мере, определяется «биологическими» особенностями этих женщин помимо гормональных характеристик и менопаузального статуса, включающими процессы «старения» гипоталамуса и снижение его чувствительности к еще нормальным значениям эстрогенов.

Данные L. Pal и соавт., представленные ниже, продемонстрировали усиление костного обмена, которое характеризовалось повышением уровней, как маркеров костного образования, так и резорбции, что, по мнению авторов, определяется уменьшением содержания эстрогенов и тестостерона, обусловленным снижением овариального резерва. Общеизвестно влияние уровня эндогенного эстрадиола на минеральную плотность кости (МПК) в течение менопаузального перехода. Однако, как и в отношении вазомоторных симптомов, остается неясным, имеет ли содержание эндогенных эстрогенов ключевое значение для потери костной массы в случае снижения овариального резерва в позднем репродуктивном возрасте, когда содержание эстрогенов может быть сходным или даже превышать таковое у более молодых женщин. В работе L. Pal и соавт. обнаружена положительная корреляция между повышением концентрации ФСГ, снижением содержания ингибина В и изменением уровней ряда маркеров костного обмена, что свидетельствует о взаимосвязи снижения овариального резерва и потери костной массы. Существуют немногочисленные результаты клинических работ (4,5) и данные *in vitro* (6), свидетельствующие о возможном прорезорбтивном влиянии ФСГ на костную ткань.

Итак, результаты вышеперечисленных работ свидетельствуют о том, что снижение овариального резерва служит фактором риска преждевременной потери костной массы. Остается не ясным, какой маркер усиления костного

обмена (например, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1), остеопротегерин, остеокальцин или N-концевой телопептид коллагена I типа) могут быть использованы в качестве надежного маркера остеопении/остеопороза у женщин со сниженным овариальным резервом. В недавно выполненном исследовании J.M. Liu и соавт. продемонстрировали, что уровень ИПФР-1 в сыворотке может быть наилучшим индикатором потери костной массы и остеопороза у более молодых женщин (7).

В заключении следует отметить, что временные корреляции между снижением овариального резерва, вазомоторными проявлениями и потерей костной массы у конкретной женщины могут быть отражением ее биологической предрасположенности к развитию этих нарушений.

ССЫЛКИ

1. Coccia ME, Rizzello F. Ovarian reserve. *Ann NY Acad Sci* 2008;1127:27-30
2. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L et al. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function [published online ahead of print July 17, 2008] *Menopause* 2008. DOI:10.1097/gme.0b013e318605494
3. Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT et al. Longitudinal changes in hypothalamic and ovarian function in perimenopausal women with anovulatory cycles: relationship with vasomotor symptoms [published online ahead of print May 20, 2008]. *Fertil Steril* 2008
4. Zaidi M, Blair HC, Iqbal J et al. Proresorptive actions of FSH on bone loss. *Ann NY Acad Sci* 2007;1116:376-382
5. Desai MP, Bhanuprakash KV, Donde UM. Age-related changes in bone turnover markers and ovarian hormones in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Lab Anal* 2007;21:55-60
6. Sun L, Peng Y, Sharrow AC et al. FSH directly regulates bone mass. *Cell* 2006;125:247-260
7. Liu JM, Zhao HY, Ning G et al. IGF-1 as an early marker for low bone mass or osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2008;26:159-164

Значение снижения овариального резерва помимо влияния на репродуктивную функцию

Implications of diminished ovarian reserve (DOR) extend well beyond reproductive concerns

L. Pal, K. Bevilacqua, G. Zeitlian et al. *Menopause* 2008;15:1086-1094

ЦЕЛЬ

Овариальный резерв — сравнительно недавно введенное понятие, характеризующее, число оставшихся в яичниках на данный момент ооцитов и играющее важную роль при оценке репродуктивного старения женского организма. Уменьшение овариального резерва чаще проявляется только снижением фертильности и выявляется случайно при обследовании женщин по поводу бесплодия. Целью данного исследования явилось определение возможного неблагоприятного влияния сниженного овариального резерва у женщин в пременопаузе на состояние костной ткани и качество жизни.

ДИЗАЙН

Одномоментное исследование 89 соматически здоровых женщин среднего репродуктивного возраста (моложе 42 лет), обратившихся за помощью по поводу бесплодия в специализированную академическую клинику. Исследовались различные показатели, характеризующие состояние овариального резерва на 1-3 дни менструального цикла: тестостерон, индекс свободных андрогенов (ИСА), маркеры костного метаболизма (содержание в сыворотке костно-специфической щелочной фосфатазы, отражающей процессы формирования кости, а также тартрат-резистентной костной фосфатазы и N-концевого телопептида коллагена I типа, характеризующих костную резорбцию). Кроме того, определяли минеральную плотность кости (МПК), снижение которой констатировали при выявлении величины Z-критерия < -1.0 . Использование специального опросника (Profile of Mood State questionnaire) позволило выявить наличие возможных психоэмоциональных нарушений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 89 женщин снижение овариального резерва выявлено у 28 участниц. У них определялось статистически значимое повышение в сыворотке уровня ФСГ ($P < 0.001$), снижение субстанции, ингибирующей уровень антимюллерового гормона, ($P < 0.001$), более низкие размеры яичников ($P < 0.05$), более низкие значения тестостерона ($P=0.035$), снижение ИСА ($P=0.019$) и усиление костного метаболизма ($P=0.003$). Хотя частота выявления более низкой МПК была выше у пациенток моложе 41 года со сниженным овариальным резервом, эти отличия не достигали статистически значимой величины ($P=0.106$). Женщины моложе 41 лет с выявленным снижением овариального резерва чаще предъявляли жалобы на нарушение сна ($P=0.049$) и не удовлетворенность сексуальными отношениями ($P=0.004$) по сравнению с остальными участницами с нормальным овариальным резервом. После проведения корреляции с различными факторами, которые могли оказать влияние на изучаемые показатели, наличие сниженного овариального резерва коррелировало с низкими показателями МПК, усилением костного метаболизма, сексуальной дисфункцией и нарушением сна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования показали, что снижение овариального резерва, выявленное в ходе обследования по поводу бесплодия, оказывает неблагоприятное воздействие на общее самочувствие женщин, помимо их беспокойства о нарушении репродуктивной функции. Можно полагать, что снижение уровня овариальных гормонов, особенно эстрогенов и тестостерона, объясняет выявленные нарушения во многих системах организма, такие как повышение костного метаболизма, более низкие показатели МПК, сексуальная дисфункция и нарушение сна.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕНОПАУЗА

Овариэктомия и сердечно-сосудистая смертность: существует ли взаимосвязь?

Oophorectomy and cardiovascular mortality: is there a link?

W.H. Parker u J.E. Manson

Maturitas 2009;16:1-2

Ежегодно примерно у 300 000 жительниц США в ходе гистерэктомии одновременно производится овариэктомия с целью профилактики рака яичников. Принципы профилактической хирургической медицины в отношении «здорового» органа применимы, только при сочетании трех факторов: 1. преимущества при удалении данного органа перевешивают риски хирургического вмешательства; 2. существует терапия для замещения функции этого органа; 3. в долгосрочной перспективе польза этой процедуры перевешивает риски. Удовлетворяет ли профилактическая овариэктомия этим трем условиям? Представленные ниже данные исследования С.М. Rivera и соавт. и результаты некоторых других работ ставят это под сомнение.

Во многих исследованиях продемонстрировано повышение риска ИБС в случае ранней менопаузы, имеющее биологическое объяснение, так как снижение уровня эндогенных эстрогенов связано с неблагоприятными изменениями уровня липидов в сыворотке, с уменьшением кровотока в сонных артериях и увеличением частоты субклинических форм атеросклероза, выявляемых при измерении толщины интима-медии сосудистой стенки. Если овариэктомия проводится до менопаузы, то происходит резкое снижение образования эстрогенов и тестостерона, а если в постменопаузе — снижается концентрация тестостерона и андростендиона, которые затем превращаются в эстрон путем периферической конверсии. Результаты Исследования Здоровья Медсестер (Nurses' Health Study), полученные у женщин после овариэктомии в возрасте от

40 до 44 лет, выявили повышение риска инфаркта миокарда в два раза (ОР=2,2; 95% ДИ 1,2-4,2) по сравнению с их сверстницами с интактными яичниками. Сходные данные продемонстрировал мет-анализ результатов наблюдательных исследований, показавший, что овариэктомия повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний в два раза (ОР=2,2; 95% ДИ 2,05—3,35). При проведении оперативного вмешательства у женщин старше 50 лет эти показатели несколько ниже, так повышение относительного риска (ОР) первого инфаркта миокарда по сравнению с контрольной группой женщин с интактными яичниками составляет 1,4 (95% ДИ 1,0-2,0).

Хотя результаты WHI не касались вопросов использования ЗГТ у пациенток с преждевременной и хирургической менопаузой, многие клиницисты неправомочно экстраполировали их на эту популяцию, что привело к снижению числа женщин, принимающих гормональную терапию. Профилактическая овариэктомия служит защитой от рака яичников, являющегося причиной смерти 15 000 женщин, однако сердечно-сосудистые заболевания — причина смерти примерно 300 000 жительниц США, поэтому сохранение яичников в ходе гистерэктомии приобретает ключевое значение для состояния сердечно-сосудистой системы.

Необходимо дальнейшее изучение этого важного вопроса, чтобы на основании доказательных данных врачи перестали следовать существующей на данный момент догме и удалять яичники с профилактической целью. По-видимому, в отсутствие доказательных данных по этому вопросу, следует пересмотреть необходимость проведения рутинной профилактической овариэктомии у женщин, не имеющих высокого риска рака яичников, принимая во внимание ее неблагоприятное влияние на их здоровье, качество жизни и выживание в долгосрочной перспективе.

Повышение сердечно-сосудистой смертности после ранней билатеральной овариэктомии

Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy

C.M. Rivera, B.R. Grossardt, D.J. Rhodes et al.

Menopause 2009;16 :15-23

ЦЕЛЬ

Ежегодно примерно у 300 000 женщин решается вопрос необходимости проведения билатеральной овариэктомии для профилактики рака яичников в ходе гистерэктомии. Для женщин, не имеющих генетических факторов риска этого заболевания, баланс пользы/риска такого профилактического лечения является неопределенным и противоречивым. Кроме того, каждый год примерно 300 000 женщин подвергаются билатеральной овариэктомии по поводу доброкачественных заболеваний яичников. Поэтому перед 600 000 женщинами встает вопрос, стоит ли начинать терапию эстрогенами сразу после оперативного вмешательства и как долго ее продолжать? Целью исследования явилось изучение взаимосвязи между показателем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и влиянием эстрогенной терапии у женщин после односторонней или двусторонней овариэктомии, произведенной до возраста менопаузы у 4 748 женщин, включенных в когортное исследование Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging.

ДИЗАЙН

Было проведено длительное (с 1950 по 1987 г.г.) наблюдение за когортой женщин, подвергшихся односторонней или двусторонней овариэктомии до наступления менопаузы. Полученные результаты сравнивались с таковыми сопоставимых по возрасту женщин из той же популяции с интактными яичниками (референтная группа). Изучался показатель смертности от сердечно-сосудистых

заболеваний (на основании сертификатов о смерти) у 1 274 женщин после удаления одного яичника и у 2 383 женщин после билатеральной овариэктомии по сравнению с таковым в референтной группе участниц.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У женщин после односторонней овариэктомии выявлено снижение смертности от сердечно-сосудистых причин по сравнению с референтной группой женщин (отношение рисков (OR)=0,82; 95% ДИ 0,67-0,99; P=0,04) (от перевод. Отношение риска (hazard ratio) – показатель, эквивалентный относительному риску, применяется в тех случаях, когда величина риска меняется со временем; этот показатель включает в себя информацию, собираемую неоднократно в течение всего периода наблюдения). Наоборот, женщины, которым была произведена билатеральная овариэктомия до 45 лет, демонстрировали повышение смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, по сравнению с участницами референтной группы (OR=1,44; 95% ДИ: 1,01-2,05; P=0,04). Следует особо подчеркнуть, что в пределах этой возрастной группы OR для смертности значимо повышался у женщин, не получавших эстрогены до 45 лет или далее (OR=1,84; 95% ДИ: 1,27-2,68; P=0,001), в то время, как у женщин, принимавших эту терапию этот показатель снижался (OR=0,65; 95% ДИ: 0,30-1,41; P=0,28; при тестировании взаимосвязей, P=0,01). Показатель смертности еще больше повышался после исключения смертей, вызванных цереброваскулярными причинами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Билатеральная овариэктомия, произведенная до 45 лет, коррелирует с сердечно-сосудистой смертностью, особенно связанной с заболеваниями сердца, однако назначение эстрогенной терапия статистически значимо снижает этот риск.

Овариэктомия связана с повышением жесткости крупных артерий у здоровых женщин в постменопаузе

Oophorectomy is associated with large artery stiffening in healthy estrogen-deficient postmenopausal women

K.L. Moreau, K. Gavin, Z. Kahn et al.

19th Annual Meeting, September 24-27, 2008, Orlando, USA, p. 64

ЦЕЛЬ

Хирургическая менопауза по сравнению с естественной менопаузой в большей степени коррелирует с повышением профиля сердечно-сосудистого риска, включая повышение жесткости стенки артерий (снижение артериальной комплаентности). Учитывая накопленные к настоящему времени знания, полученные в ходе оценки индивидуального риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чрезвычайно важной представляется ранняя диагностика изменений эластичности и растяжимости сосудов. Изменения механических свойств артерий усугубляют как функциональные, так и органические изменения сердечно-сосудистой системы. Целью данного исследования явилось сравнительное изучение повышения жесткости крупных артерий у здоровых женщин в постменопаузе и в результате хирургической менопаузы (билатеральной овариэктомии). Оценивали также возможное влияние на эти эффекты оксидативного стресса и/или различия других факторов риска ССЗ.

ДИЗАЙН

С помощью ультразвукового исследования измеряли растяжимость сонной артерии во время внутривенной инфузии физиологического раствора (контроль) и супрафизиологических доз мощного антиоксиданта — аскорбиновой кислоты (витамина С) 53 здоровым женщинам: после овариэктомии ($n=18$; 55 ± 1 год, средний возраст \pm СО)

и с естественной менопаузой ($n=34$; 56 ± 1 год, средний возраст \pm СО).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные показатели растяжимости сонных артерий были на 23% ниже у женщин после овариэктомии по сравнению с участницами с естественной менопаузой (0.71 ± 0.06 против 0.94 ± 0.05 мм/2 мм рт.ст. $\times 10^{-1}$, $P=0.005$). Внутривенное введение аскорбиновой кислоты приводило к значимому повышению растяжимости стенки артерий как у женщин с хирургической, так и с естественной менопаузой (на 21% и на 17%, соответственно, для обоих показателей $P<0.001$). Другие факторы риска, включая уровень липидов и липопротеинов натошак, глюкозы, инсулина, ожирение и артериальное давление достоверно не различались в обеих группах и не коррелировали с растяжимостью артериальной стенки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что овариэктомия статистически значимо коррелирует с повышением жесткости стенок крупных артерий у женщин с эстрогенным дефицитом в постменопаузе. Повышение жесткости стенок крупных артериальных сосудов может явиться важным механизмом, с помощью которого хирургическая менопауза более значительно повышает риск ССЗ по сравнению с женщинами с естественной менопаузой. В настоящее время повышение жесткости стенок артерий рассматривают в качестве раннего и независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений, поскольку оно напрямую не связано с ухудшением профиля других рисков или с оксидативным стрессом.

Овариэктомия, гормональная терапия и субклиническая ИБС у женщин после гистерэктомии: the Women's Health Initiative coronary artery calcium study

Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Women's Health Initiative coronary artery calcium study

M.A. Allison, J.E. Manson, R.D. Langer et al.

Menopause 2008 ;15 : 639-647

ЦЕЛЬ

Хирургическая менопауза коррелирует с повышением риска проявлений, связанных с ИБС. Целью данного исследования явилось определение взаимосвязей между отложением кальция в сосудистой стенке коронарных артерий, как проявлением связанного с атеросклерозом хронического воспалительного процесса, у женщин после гистерэктомии, овариэктомии и назначения заместительной гормональной терапией с учетом продолжительности постменопаузы, в течение которой гормональная терапия не назначалась.

ДИЗАЙН

В подгруппе женщин-участниц плацебо-контролируемого исследования Women's Health Initiative (WHI) (n=1 064) в возрасте от 50 до 59 лет на момент включения в исследование, у которых ранее была произведена гистерэктомия, получавших 0,625 мг/день конъюгированных эстрогенов (КЭЭ), спустя 1,3 года после его остановки изучали содержание кальция в стенке коронарных сосудов с помощью компьютерной томографии. Период наблюдения за пациентками в ходе проведения исследования составил, в среднем, 7,4 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент рандомизации средний возраст женщин составил 55.1 год, а на момент исследования содержания кальция в коронарных сосудах — 64.8 лет. В целом в данной когорте женщин не было выявлено статистически значимой корреляции между проведением билатеральной овариэктомии, продолжительно-

стью времени, прошедшего от момента гистерэктомии и/или билатеральной овариэктомии, в течение которого пациентки не получали гормональную терапию (ГТ), до момента вступления в WHI и содержанием кальция в стенке коронарных артерий. Однако была обнаружена достоверная корреляция между проведением билатеральной овариэктомии и применением ГТ до включения в WHI с наличием кальцификации коронарных сосудов различной степени выраженности (P=0.05). Когда с помощью мультивариантного анализа были выделены женщины с билатеральной овариэктомией, не использовавшие ГТ до включения в исследование, показатель отношения шансов (ОШ) (от перевод. отношение шансов (odds ratio) — один из показателей эффективности изучаемого вмешательства/лечения; рассчитывается, как отношение шансов развития определенного клинического исхода в группе лечения к шансам его развития в контрольной группе; чем ближе этот показатель к 1, тем меньше различий между изучаемыми группами) составил 2.0 (95% ДИ: 1.2-3.4) для любых проявлений кальцификации по сравнению с женщинами с интактными яичниками. У женщин после удаления одного яичника или частичной резекции яичников ОШ составил 1.7 (95% ДИ:1.0-2.8). У пациенток, также подвергшихся овариэктомии, но использовавших ГТ в течение 5 лет после этого оперативного вмешательства, выявлено меньшее содержание кальция в стенке коронарных сосудов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В независимости от других общеизвестных факторов сердечно-сосудистого риска, субклиническая форма ИБС более распространена у тех женщин после гистерэктомии, которым дополнительно была произведена билатеральная овариэктомия, не применявших после этого ГТ.

МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочных желез после применения комбинации эстрогенов и прогестина у женщин в постменопаузе

Breast Cancer after Use of Estrogen plus Progestin in Postmenopausal Women

*R.T. Chlebowski, L.H. Kuller,
P.H. Ross, et al. N Engl J Med
009;360:573-87*

После публикации в 2002 году предварительных результатов той части исследования Women's Health Initiative (WHI), в которой применялась комбинированная терапия эстрогенами и прогестинами, использование менопаузальной гормональной терапии существенно снизилось. В последующем было отмечено также снижение частоты рака молочных желез, что позволило высказать предположение о существовании причинно-следственной взаимосвязи между гормональной терапией и раком молочных желез. Тем не менее, истинная причина этого снижения остается спорной, так как в других работах такие корреляции не были обнаружены.

МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) WHI, в котором одна группа участниц (n=16 606) получала 0.625 мг конъюгированных эстрогенов плюс 2.5 мг медроксипрогестерона ацетата ежедневно, а другая — плацебо (n=15 387). Кроме того, были изучены временные характеристики диагностирования рака молочных желез в когорте участниц наблюдательной части WHI (n=41 449, из которых 16 121 участница получали гормональную терапию (ГТ), а 25 328 женщин — нет). Изучались также факторы

риска рака молочных желез, частота проведения маммографии и уровни диагностирования рака молочных желез во взаимосвязи со временем приема комбинированной гормональной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обнаружено снижение числа случаев диагностирования рака молочных желез в группе женщин, получавших эстрогены плюс прогестин по сравнению с плацебо в первые два года терапии, но частота повышалась спустя 5.6 лет терапии. В обеих группах повышенный риск резко снижался после прекращения приема таблеток, несмотря на сходную частоту проведения маммографии. В наблюдательной части исследования частота рака молочных желез исходно была выше в группе женщин, получавших менопаузальную гормональную терапию, по сравнению с группой плацебо, но это различие частоты заболевания быстро нивелировалось примерно через 2 года по мере снижения приема комбинированной гормональной терапии. В течение этого периода времени частота проведения маммографии в изучаемых группах женщин оставалась неизменной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенный риск рака молочных желез, связанный с применением эстрогенов плюс прогестина, значимо снижался после прекращения приема комбинированной терапии, что не могло быть связано с изменением частоты проведения маммографии.

Заявление в ответ на публикацию:

«Рак молочных желез после применения комбинации эстрогенов и прогестинов у женщин в постменопаузе»

J.U. Meyer, M. Cronin

КЛЮЧЕВЫЕ СООБЩЕНИЯ

- Заключение, сделанное на основе результатов этого исследования, не имеет под собой научной биологической базы.
- Анализ представленных данных, произведенный на современном уровне знаний, не подтверждает интерпретацию результатов, сделанную авторами этой статьи.
- Исследователи WHI ранее были предупреждены о неправомерности метода анализа, который они использовали.
- Значительные ежегодные изменения частоты заболевания отмечались уже в ходе исследования в популяции женщин, получавших не только ЗГТ, но и плацебо.

ФОН

Ранее были опубликованы некоторые оценки результатов эпидемиологических работ, связавшие частоту рака молочной железы, наблюдаемую в отдельных базах данных, с использованием ЗГТ. Так, в 2007 г. Ravdin и соавт. утверждали, что отмеченное в базе данных Cancer's Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) сокращение частоты рака молочной железы (начавшееся в середине 2002 г.), наиболее вероятно вызвано снижением использования ЗГТ после завершения исследования WHI в середине 2002 г. В ответ на эту публикацию сразу же появилось множество критических комментариев и представлены данные других исследований, показавшие такие же, сходные или противоположные результаты. Несмотря на то, что результаты исследований с проведением сходного анализа в различных странах или с использованием других баз данных были явно противоречивыми, а также тот факт, что проведение таких эпидемиологических взаимосвязей имеет низкую достоверность, это сообщение было встречено СМИ с огромным вниманием. В рас-

сматриваемой публикации исследователи WHI также используют подобную аналитическую оценку полученных ими результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В клинической и наблюдательной части WHI увеличение диагностирования рака молочной железы отмечалось у женщин, использующих комбинацию конъюгированных эстрогенов (КЭЭ) + медроксипрогестерона ацетат (МПА). В клиническом исследовании повышенный риск заболевания резко снизился (на 28 %) после того, как обе группы прекратили принимать таблетки (от перевод. ЗГТ или плацебо). Однако в наблюдательной части этого исследования сходное снижение было отмечено только среди женщин, приверженных терапии (от перевод. т.е. закончивших полный курс лечения), но не среди всех пациенток, намеревавшихся лечиться (англ. intent-to-treat; от перевод. на современном уровне знаний не рекомендуется проведение анализа только пролеченных больных, поскольку он часто приводит к так называемому «смещению» — систематическому различию между полученными результатами исследования и истинным положением дел). Использование маммографии было сходным в группах участниц, получавших ЗГТ или плацебо, в течение промежутка времени, непосредственно предшествующего активной фазе их ведения и после прекращения приема ЗГТ или плацебо.

В наблюдательной части исследования различие в уровне заболеваемости быстро уменьшилось приблизительно через 2 года, что совпало со снижением приема комбинированного гормонального препарата. Пересчитанный на год уровень рака молочной железы с 2002 по 2003 гг. уменьшился на 43 %. Ежегодная частота маммографии была ниже в группе женщин, которые не получали гормоны по сравнению с пациентками, принимавшими эту терапию.

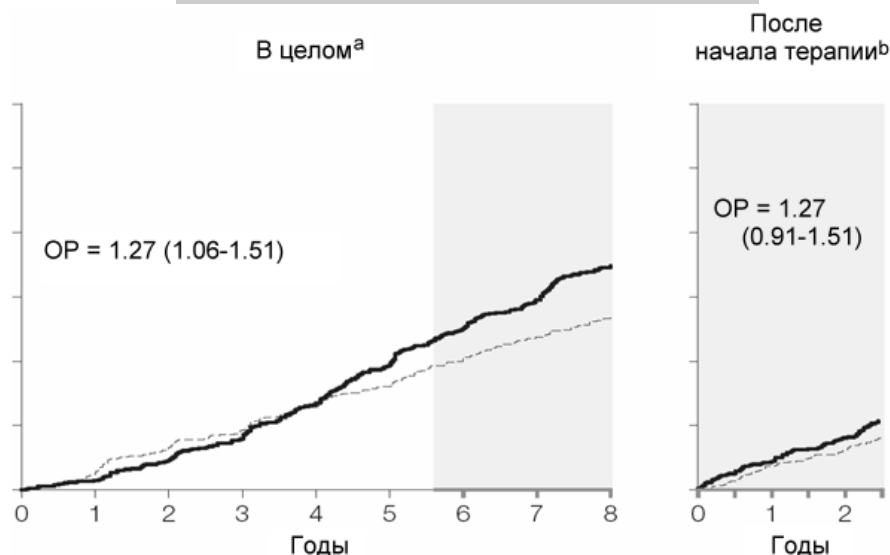
Авторы заключили, что повышенный риск рака молочной железы, связанный с исполь-

зованием КЭЭ+МРА, заметно уменьшился вскоре после прекращения терапии и не мог определяться изменениями частоты проведения маммографического исследования.

КОММЕНТАРИЙ

К сожалению, авторы статьи не представили цифровые данные в виде таблиц, поэтому комментарий пришлось делать только на основе информации, представленной в тексте.

различий между показателями отношения рисков (ОР), полученными в ходе активной фазы лечения и периодом времени после отмены ЗГТ и плацебо, т.е. фактически невозможно сделать какое либо приемлемое заключение на основе этой публикации. Ранее были представлены данные, касающиеся рисков инвазивных форм рака молочной железы, которые были сходными в активной фазе исследования и после отмены терапии [активная фаза:



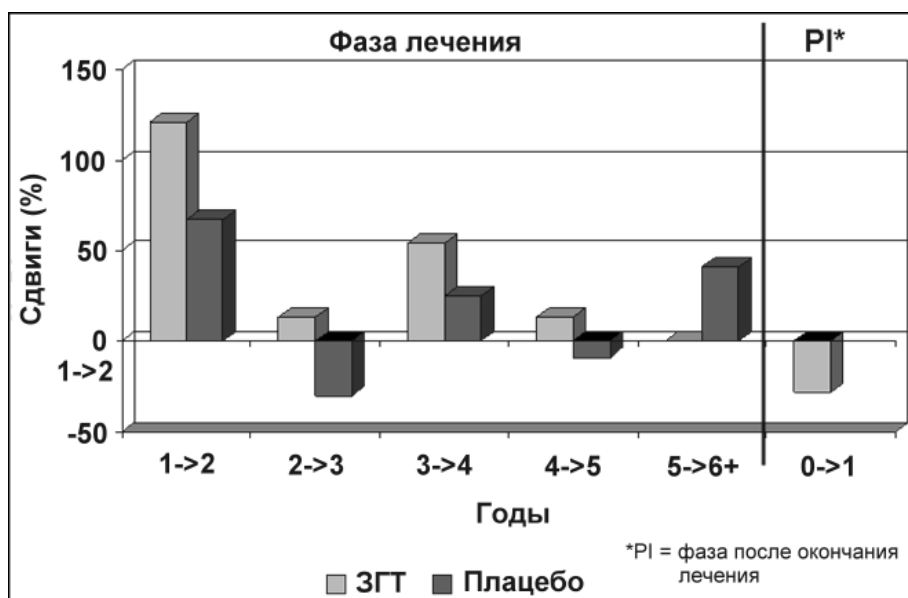
После первой публикации предварительных результатов WHI, полученных на фоне Е+П, был проведен глубокий ре-анализ полученных данных, в основном, касающийся оценки общего риска рака молочной железы, характеристик опухолей, эффектов предшествующей ЗГТ и возраста женщин. Данная публикация, главным образом, посвящена влиянию прекращения использования ЗГТ на уровень рака молочной железы в популяции женщин, принимавших участие в WHI. Как и в случае других публикаций, основанных на данных этого исследования, в центре критики находится только их интерпретация, а не сами результаты.

Множество возражений можно привести в ответ на эту публикацию. Наиболее важным представляется то, что сделанное в ней заключение не основано на анализе данных всех пациенток, намеревавшихся получить терапию, что является единственным и современным методом проведения анализа полученных данных. Если использовать этот общепринятый метод анализа, не обнаруживается никаких

ОР = 1.26 (95%-ый ДИ 1.02-1.55); фаза после прекращения терапии: ОР= 1.27 (95%-ый ДИ 0.91-1.78)]. Точно так же, число случаев заболевания в активной фазе и после отмены терапии не отличалось [пользователи ЗГТ: 43 против 42 случаев/10 000 женщин/лет; плацебо: 34 против 33 случаев/10 000 женщин/лет].

В рассматриваемой публикации приведен анализ данных, полученных только в популяции пациенток, приверженных терапии. Ранее исследователи WHI отказывались обсуждать правомочность проведения такого метода анализа и использовали его при оценке результатов, полученных на фоне монотерапии КЭЭ.

Было выявлено значительное сокращение риска рака молочной железы [ОР = 0.67 (95%-ый ДИ 0.47-0.97)] и авторы отметили, что полученные с использованием этого метода анализа результаты в данной подгруппе пациенток «следует интерпретировать с осторожностью». Однако необходимость в таком предостережении даже не упоминается в обсуждаемой публикации и этот вопрос вообще не рассматривается.



Другое важное замечание связано с интерпретацией процентной величины ежегодного изменения уровня рака молочной железы. В клиническом исследовании авторы описывают 28%-ое сокращение частоты заболевания, наблюдаемое после активной фазы ведения участниц в течение ≥ 6 лет по сравнению с первым годом прекращения терапии. В целом, можно подвергнуть критике само вычисление показателя частоты для таких редких событий, основанных на изучении популяции, включающей только 8506 пользователей ЗГТ или 8102 женщин, получавших плацебо. Однако если проводить анализ результатов с помощью данного метода, следует рассмотреть процентное изменение этого показателя в течение всего периода исследования. В таком случае четко видно, что изменения величины этого показателя на 28 % (как представлено в анализе) или даже более значимые сдвиги фактически отмечались непрерывно в течение всего времени проведения этого исследования, и при этом, не ограничивались только популяцией женщин, принимавших ЗГТ, а также наблюдались у женщин, получавших плацебо. Например, в группе участниц, получавших плацебо между 5 и 6 годами в течение активной фазы наблюдения отмечено увеличение частоты рака молочной железы на 41 %. Множество причин могло явиться пусковым моментом таких колебаний данного показателя. Одна причина представляется очевидной — малая величина исследуемой популяции, в таком случае даже небольшое

число случаев может значительно изменить частоту изучаемого события. Однако авторы вообще не обсуждают и никак не интерпретируют эти более ранние изменения частоты рака молочных желез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерпретация данных недавно проведенного анализа результатов WHI, согласно которой увеличенный риск диагностирования рака молочной железы, связанного с использованием КЭЭ+МПА, заметно снизился вскоре после прекращения терапии, не может быть поддержана. Отсутствует основа для возможного биологического объяснения этих результатов, тем более, что анализ данных всех пациенток, намеревавшихся получить терапию, не выявил различий данных, полученных в активной фазе лечения и после его окончания. Представленный в статье анализ основан на данных, полученных в популяции, пациенток, приверженных терапии — правомочность проведения такого рода анализа исследователи WHI отказывались интерпретировать ранее и не обсуждают этот вопрос в данной публикации. Наконец, еще более значительные ежегодные изменения частоты рака молочной железы, чем представленные авторами статьи (28 %), отмечались уже в ходе активной фазы исследования, причем у женщин, получавших плацебо. Все вышеперечисленные погрешности анализа, приведенного авторами статьи, делают научную ценность этой публикации весьма сомнительной.



INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

THE SOCIETY FOR THE STUDY OF ALL ASPECTS OF THE CLIMACTERIC IN MEN AND WOMEN

Статья, посвященная раку молочной железы и ЗГТ — комментарий Международного общества по менопаузе (International Menopause Society (IMS))

В журнале *New England Journal Of Medicine* 5 февраля 2009 опубликована статья Chlebowski и соавт., озаглавленная «Рак молочной железы после использования эстрогенов плюс прогестагенов у женщин в постменопаузе» (*Breast Cancer after Use of Estrogen plus Progestin in Postmenopausal Women* (N E J M 2009;360:573)). Представленный ниже комментарий подготовлен по поручению IMS ведущими экспертами в этой области — проф. Samuel Shapiro (Университет г. Кейптауна, Южная Африка) и проф. Анне Gompel (Университет Paris Descartes, Париж, Франция) и касается первоначальных результатов, доложенных Chlebowski и соавт. в ходе конференции, посвященной раку молочных желез, в г. San Antonio (декабрь 2008 г.). Авторы обсуждают также статью, опубликованную в *NEJM*, однако следует обратить внимание на дополнительный комментарий, представленный непосредственно перед литературными ссылками. Суть комментария состоит в следующем:

- Уменьшение частоты рака молочных желез началось, по крайней мере, за 3 года до остановки исследования WHI (которое привело к значительному сокращению приема ЗГТ). Это означает, что снижение частоты этого заболевания произошло независимо от уменьшения числа женщин, применяющих ЗГТ.

- Рак молочных желез развивается в течение многих лет до момента достижения клинической стадии, на которой опухоль может быть диагностирована, этот промежуток времени занимает не менее десяти лет. Если бы ЗГТ способствовала развитию рака молочных желез, то снижение частоты этого заболевания могло наблюдаться только по истечении определенного промежутка времени.

- Не подвергается сомнению тот факт, что имело место снижение частоты рака молочных желез, но это событие могло произойти под влиянием других факторов, например, изменения характеристик скрининговых исследований (см. ниже).

В ходе симпозиума, посвященного раку молочных желез, проходившего в г. San Antonio, Texas в декабре 2008, Chlebowski и соавт. [1] обратились к корреляции, выявленной Ravidin и соавт. [2] при проведении анализа базы данных SEER между снижением использования менопаузальной гормональной терапии (ГТ) и уровнем рака молочной железы, кроме того, они представили данные рандомизированного, контролируемого исследования (РКИ) «Инициатива во имя Здоровья Женщин» (Women's Health Initiative (WHI), а также наблюдательной части этого исследования. Представленные данные касались изменений частоты заболевания после прекращения приема комбинированной терапии эстрогенами и прогестинами (Е + П) в ходе РКИ или ГТ в ходе наблюдательного исследования. В обоих исследованиях WHI, уровень рака молочных желез снизился вслед за прекращением использования терапии, и результаты интерпретировались авторами, как подтверждающие тот факт, что «... прекращение терапии... связано с быстрым сокращением ... [частоты рака молочной железы] ...», которое нельзя объяснить изменением уровня использования маммографии и эти результаты подтверждают гипотезу, согласно которой недавнее сокращение этого показателя ... отмеченное в определенных возрастных группах, в основном, связано со снижением применения менопаузальной терапии»

КОММЕНТАРИЙ

К настоящему времени, было опубликовано только резюме Симпозиума [1] и единственной дополнительной доступной информацией служат копии слайдов, предоставленных его участникам. Обычно, не принято комментировать какие либо данные пока результаты не будут изданы полностью, однако, поскольку представленные в Сан-Антонио данные получили широкую огласку мы решили сделать предварительный комментарий.

При рассмотрении представленных Ravdin и соавт. [2] корреляционных данных и результатов WHI [1], независимо от того, что привело к снижению частоты рака молочных желез, это не могло быть связано с прекращением использования ГТ. Обратимся сначала к статье Ravdin и соавт. [2], вопреки заявлению продемонстрированные ими данные не свидетельствуют о корреляции между снижением использования ГТ и частотой рака молочной железы. Первый отчет о результатах WHI был опубликован 17 июля 2002 г. [3], а в сообщении Ravdin и соавт. в возрастной группе женщин ≥ 50 лет снижение частоты рака молочной железы началось 3 годами ранее, в 1999 г. (Рисунок 1 в их статье). Кроме того, Li и Daling [4], также проанализировавшие базу данных SEER, и Glass и соавт. [5], которые провели анализ данных когорты Kaiser Permanente, сообщили о снижении частоты заболевания, начавшемся еще в 1997/98 годах. Следует подчеркнуть, что Glass и соавт. также отметили соответствующее снижение на 4 % маммографического сканирования между 2000 и 2004 годами, которое, возможно, и определяло частично или полностью снижение частоты заболевания, выявленное Ravdin и соавт. [2].

В статье Ravdin и соавт. [2], среди женщин в возрасте ≥ 50 лет за первоначальным снижением частоты рака молочных желез следовало плато в течение последующих 3 лет, и только затем начиналось снижение, о котором сообщили авторы. Даже если предположить, что было два снижения и только второе из них было связано с использованием ГТ, то оно началось в середине 2002 г., т.е. одновременно с опубликованием первоначальных результатов WHI. Как будет показано ниже,

если основываться на патофизиологических и клинических данных, такая последовательность событий невозможна. Кроме того, взаимосвязь между снижением использования ГТ и частотой рака молочных желез не была подтверждена в других исследованиях [6-11]. В тех странах, где маммографический скрининг в последние годы оставался стабильным (например, в Шотландии [9]), не было зарегистрировано снижения частоты заболевания. Гетерогенные изменения маммографического скрининга и других факторов риска, возможно, могли быть ответственны за наблюдаемое в США снижение частоты рака молочных желез [10,11]. Короче говоря, основные предположения, высказанные авторами после анализа данных WHI, являются сомнительными.

Обращаясь вновь к презентации, представленной в г. Сан-Антонио [1], следует подчеркнуть, что никакая эпидемиологическая взаимосвязь не может быть интерпретирована, как причинно-следственная, если она не согласуется с установленными патофизиологическими и клиническими данными. В ходе динамических исследований показано, что, в среднем, проходит не менее десяти лет (более вероятно, два десятилетия) со времени индукции злокачественного процесса и от предмалигнизации до клинически определяемого рака молочной железы [12]. Следовательно, предметом для обсуждения является только возможное ускорение течения заболевания, а не иницирование патологического процесса, и, как только это происходит, оно уже не может внезапно замедлиться, как и превращенная в раковую ткань молочной железы не может мгновенно преобразоваться в здоровую ткань. Если согласиться с гипотезой, высказанной Chlebowski и соавт., нужно предположить, что любой содействующий росту опухоли молочной железы эффект ГТ мгновенно исчезает, как только она прекращается и что рак молочной железы на ранних этапах может быть полностью подвергнуться обратному развитию, а исходно злокачественные клетки молочной железы не являются настолько гормонально-зависимыми, что могут немедленно вернуться к состоянию, характеризующему доброкачественные изменения или предмалигнизацию.

Таким образом, прекращение использования ГТ не может вызвать мгновенное и быстрое снижение частоты рака молочной железы.

Клинически идентичные формы рака молочной железы могут диагностироваться у различных женщин в широких временных рамках, иногда с разницей в несколько лет. На этот процесс могут повлиять многие факторы, такие как частота и тщательность исследования состояния молочных желез и проведения маммографии, а на интерпретацию полученных результатов — клинический опыт врача, образование и уровень культуры пациентки, ее доступ к медицинскому обслуживанию и т.д. Следовательно, даже если предположить, что снижение риска заболевания происходит после прекращения использования ГТ, частота рака молочных желез не может уменьшиться немедленно, должен существовать определенный «латентный интервал» прежде, чем значимое снижение станет очевидным.

Основываясь на этих рассуждениях, безотносительно к возможным причинам этого явления, прекращение использования Е + П или ГТ не может служить объяснением снижения частоты рака молочных желез, о котором сообщили Chlebowski и соавт. [1]. Самое большее, что можно предположить, повышение риска, отмеченное согласно данным WHI среди текущих пользователей, если и связано как-то с гормональным лечением, могло произойти из-за ускорения развития рака молочной железы, а не его индуцирования, и даже тогда, основываясь на данных многих динамических исследований представляется неправдоподобным, что Е + П может ускорить клиническое диагностирование рака молочной железы в течение 2 лет, как показано в РКИ WHI [3]. Для этого исследования характерны множественные методологические дефекты [13,14], что касается заявления, согласно которому прекращение использования Е + П или ГТ вызывает мгновенное сокращение уровня рака молочной железы, то такая последовательность событий просто невозможна.

Как указывалось в более ранних критических анализах данных, полученных в ходе многих РКИ с использованием Е + П, существуют более правдоподобные альтернатив-

ные объяснения результатов WHI [11,12]. Во всех случаях различия частоты рака молочных желез среди пользователей Е + П и плацебо были столь незначительными, что могли объясняться погрешностями, отмечавшимися при проведении этих работ, а также влиянием различных дополнительных факторов, которые могли повлиять на окончательные результаты. Эти же замечания относятся к анализу данных участниц WHI, ранее получавших гормональную терапию.

Принимая во внимание возможное влияние различных факторов, которые могли оказать воздействие на данные, полученные среди женщин, ранее получавших или не получавших Е + П или ГТ, более подробно следует остановиться на использовании маммографии. Исследователи WHI утверждали, что может быть исключено влияние различий диагностирования заболевания в качестве возможного объяснения снижения его частоты после прекращения терапии. Однако, даже в руках лучших специалистов, чувствительность и специфичность маммографии не достаточна. Кроме того, более частое проведение маммографии у женщин, в настоящее время и ранее получавших гормональную терапию, возможно, объясняет те незначительные различия, которые наблюдались в изучаемых группах женщин. Существуют объективные данные в поддержку этого возможного объяснения: число биопсий ткани молочных желез было выше у женщин получающих и получавших ранее эту терапию [1], поскольку врачи, исследовавшие маммограммы, знали, что они прежде получали активную терапию. Таким образом, на фоне недостаточной специфичности метода, они, возможно, могли диагностировать ранние формы рака молочных желез среди женщин, ранее получавших терапию, в противном случае опухоль могла остаться необнаруженной. Кроме того, прекращение терапии могло способствовать прогрессивному снижению беспокойства женщин о возможном развитии рака молочных желез и служить объяснением последовательного снижения его выявления.

Нельзя согласиться с утверждением, что риск рака молочных желез прогрессивно снижается, как только прекращается прием ГТ, на

основании данных реферата и презентации, представленных в ходе Симпозиума WHI [1].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОММЕНТАРИЙ, 3 ФЕВРАЛЯ 2009

Если бы гипотеза непосредственного снижения частоты рака молочных желез после прекращения приема ЗГТ была правильной, должно отмечаться увеличение числа случаев рака молочных желез вскоре после начала терапии. Однако в WHI, как и в большинстве других исследований, увеличение риска отмечается только после 5-7 лет применения этой терапии. В WHI отмечено даже начальное снижение числа случаев рака молочной железы после включения женщин в испытание. Авторы объясняют это изменениями маммографической плотности и низкой точностью маммограмм, но это представляется недостаточно убедительным, так как чувствительность метода, согласно представленным ранее данным, является недостаточной в обеих группах пациенток.

ССЫЛКИ

1. Chlebowski RT, Kuller L, Prentice R, et al. Breast cancer after stopping estrogen plus progestin in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium, December 2008, Abstract 64.
2. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356:1670-4. Published April 19, 2007.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17442911>
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33. Published July 17, 2002.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>
4. Li CI, Daling JR. Changes in breast cancer incidence rates in the United States by histologic subtype and race/ethnicity, 1995 to 2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2773-80. Published December, 2007.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086787>
5. Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1152-61. Published August 1, 2007.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652280>
6. Kliewer EV, Demers AA, Nugent ZJ. A decline in breast cancer incidence [Letter to the Editor]. *N Engl J Med* 2007;357:509-10. Published August 2, 2007.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674464>
7. Zahl P-H, Maehlen J. A decline in breast cancer incidence [Letter to the Editor]. *N Engl J Med* 2007;357:510-11. Published August 2, 2007.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674462>
8. Mueck AL, Wallwiener D. Brestkrebsrate und HRT-verordnungen: differierende date aus USA und Europa. *Frauenarzt* 2007;48:812-15
9. Vaidya JS. Re: Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. *JNCI* 2008;100:598-9. Published April 16, 2008.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398100>
10. Pines A, Sturdee DW, Birkhaeuser MH, et al.; International Menopause Society. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. *Climacteric* 2008;11:267-72. Published August, 2008.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645691>
11. Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH; the EMAS Board members. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2008;61:227-32. Published November 20, 2008.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19028033>
12. Diemel M, Lewis MA, Shapiro S. Hormone replacement therapy: pathobiological aspects of hormone-sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT: a mini review. *Hum Reprod* 2005;20:2052-60. Published August, 2005.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15932918>
13. Shapiro S. Risks of estrogen plus progestin therapy. A sensitivity analysis of findings in the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Climacteric* 2003;6:302-10. Published December, 2003.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15006251>
14. Shapiro S. Adverse neoplastic and cardiovascular outcomes of HRT: the validity of the evidence. *Endocrine* 2004;24:203-10. Published August, 2004.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15542886>

Влияние дроспиренона на молочные железы

The effects of drospirenone on the breast

M.S. Giretti, L. Goglia, V. Tosi et al.

Gynaecology Forum 2008;13:18-21

Прогестагены, включая натуральный прогестерон и синтетические прогестагены, широко используются в составе КОК и препаратов для ЗГТ. В последние годы разработаны новые молекулы прогестагенов, сохраняющие свойства натурального прогестерона и при этом, обладающие рядом дополнительных преимуществ, включая антиандрогенные и антиминералокортикоидные эффекты. Возросший в последние годы интерес к влиянию ЗГТ на молочные железы, делает важным изучение вопроса, какие из новых прогестагенов обладают преимуществами или, наоборот, оказывают негативное влияние на молочные железы.

ЗГТ назначается с целью лечения менопаузальных симптомов и профилактики остеопороза, при этом у женщин с интактной маткой применяются прогестерон и синтетические прогестагены для защиты эндометрия от пролиферативного воздействия эстрогенов. Хотя все прогестагены подавляют вызванную воздействием эстрогенов пролиферацию эпителиальных клеток эндометрия, различные клинические испытания, включая Исследование Миллиона Женщин (Million Women Study) и WHI, продемонстрировали противоположный эффект на молочные железы, поскольку выявили некоторое повышение риска рака молочных желез на фоне комбинированной терапии и от-

сутствие такового на фоне монотерапии эстрогенами. Это свидетельствует о том, что прогестагены могут играть специфическую роль в развитии и прогрессировании рака молочных желез. Действительно, в течение лютеиновой фазы менструального цикла, когда уровень прогестерона высокий, пролиферация эпителиальных клеток молочной железы усиливается. Это подтверждается данными экспериментальных исследований, выполненных на животных или с использованием культуры ткани нормальной молочной железы человека, согласно которым, прогестагены при добавлении к эстрогенам усиливали пролиферацию эпителиальных клеток молочных желез.

Однако, не все прогестагены одинаковы и в зависимости от типа прогестагена, дозы и продолжительности воздействия их эффекты на молочные железы могут различаться. Прогестагены новой генерации, произведенные из «родительской» молекулы путем крайне незначительных изменений, приобрели широкий спектр биологических эффектов, включая улучшенный профиль связывания со стероидными рецепторами и, возможно, более нейтральный эффект на молочные железы. К этому новому поколению прогестагенов принадлежит дроспиренон.

ДРОСПИРЕНОН: УНИКАЛЬНЫЙ ПРОГЕСТАГЕН

Дроспиренон — синтетический прогестаген, структурно связанный с антагонистом минералокортикоидных рецепторов — спиролактоном, фармакологический профиль которого максимально

близок к таковому прогестерона. Для него характерны длительный период полувыведения (около 32 час) и высокая биодоступность (около 76%). В отличие от других доступных прогестагенов, являющихся производными 19-нортестостерона и 17 α -гидроксипрогестерона, дроспиренон обладает антиминералокортикоидной активностью, поскольку связывается с минералокортикоидными рецепторами и его сродство к этим рецепторам примерно в 5 раз выше такового самого альдостерона. Этот эффект дроспиренона определяет его главное преимущество при использовании в составе КОК и ЗГТ, поскольку путем влияния на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), он снижает задержку жидкости и натрия и симптомы связанные с этим (мастодиния и масталгия, прибавка веса), а также уменьшает уровень АД у пациенток мягкой гипертензией. Особое преимущество эти эффекты дроспиренона имеют у пациенток с предменструальным синдромом. В дополнение к антиминералокортикоидным свойствам дроспиренон обладает антиандрогенной активностью, составляющей примерно треть от таковой ЦПА, что играет положительную роль у пациенток с относительной гиперандрогенией и повышенной чувствительностью к андрогенам. Пока остается не ясным, важен ли антиандрогенный эффект препарата и в отношении молочной железы.

ДРОСПИРЕНОН И МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Результаты доклинических исследований с использованием линии клеток рака молочных желез и моделей животных убедительно свидетельствуют о том, что влияние дроспиренона, как на нормальные, так и раковые клетки молочных желез, значительно отличаются от таковых

других синтетических прогестагенов и, в определенной мере, это связано с его антиминералокортикоидными свойствами. Наличие минералокортикоидных рецепторов в секреторных эпителиальных клетках молочных желез на более поздних стадиях их развития говорит об их влиянии на эти процессы, особенно на усиление пролиферации эпителиальных клеток. Так в экспериментальном исследовании на мышах было продемонстрировано, что в присутствии дроспиренона и натурального прогестерона наблюдалось менее выраженное развитие боковых ответвлений протоков молочных желез по сравнению с влиянием медроксипрогестерона ацетата (МПА). По-видимому, это различие влияния связано с антиминералокортикоидным эффектом прогестерона и дроспиренона, которого лишен МПА. Эта гипотеза представляет значительный интерес и требует дальнейшего изучения. Кроме того, помимо прогестагенной активности, МПА демонстрирует значимые свойства агониста глюкокортикоидных рецепторов и обладает андрогенным влиянием, а существуют данные, что синтетические прогестагены с глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью усиливают пролиферацию эпителиальных клеток молочных желез. Дроспиренон полностью лишен глюкокортикоидной активности, обладает мощными антиминералокортикоидными эффектами и слабой антиандрогенной активностью.

Кроме того, при изучении этой модели мышей дроспиренон продемонстрировал диссоциацию своих эффектов на эндометрий и молочные железы: антипролиферативный эффект дроспиренона на эндометрий наблюдался в более низкой дозе, по сравнению с той, что вызывала значимые пролиферативные изменения в ткани молочных желез, в то время, как МПА

вызывал пролиферацию эпителиальных клеток молочных желез в том же диапазоне доз, которые были необходимы для защиты эндометрия.

Еще одно важное отличие дроспиренона от других прогестагенов было обнаружено при проведении сравнительного анализа их влияния на экспрессию генов в раковых клетках молочных желез. Этот анализ продемонстрировал, что у большинства прогестагенов, включая натуральный прогестерон и такие синтетические прогестагены, как левоноргестрел, МПА, норэтистерона ацетат и тримегестон отмечалась высокая схожесть влияния на экспрессию генов, регулирующих прогестероновые рецепторы в линии раковых клеток T47D: активация примерно 100 генов и ингибирование 20-50 генов. В этом исследовании дроспиренон способствовал экспрессии только 16 генов и ингибировал активность двух генов, т.е. продемонстрировал значительно меньшее влияние на генную регуляцию по сравнению с остальными тестируемыми прогестагенами. Эти данные, безусловно, требуют дальнейшего изучения.

Недавно опубликованы интересные данные, полученные *in vivo*, в поддержку того, что дроспиренон может отличаться от других прогестагенов по своему влиянию на способность раковых клеток молочных желез к распространению и инвазии. Оценивали способность раковых клеток к миграции в среде, содержащей натуральный прогестерон, МПА, дроспиренон и синтетический прогестаген Несторон, как в виде моно-вещества, так и в комбинации с эстрадиолом. Все эти вещества повышали миграцию раковых клеток и усиливали их инвазию вследствие модулирующего влияния на актин-связывающий белок — моэстин. Регуляция этого белка связана с

динамической реорганизацией молекулы актина, усиливающей способность клеток к миграции. Однако потенциал прогестагенов в отношении прогестерон-позитивных раковых клеток различался: максимальным эффектом обладал МПА, за ним следовал прогестерон, Несторон и замыкал эту «цепочку» дроспиренон. Эти различия биологической активности, возможно, частично связаны с отличающимся рекрутированием прогестероновыми рецепторами внеядерных сигнальных систем в присутствии различных прогестагенов.

Итак, синтетические прогестины различаются по своей способности поддерживать развитие эстроген-позитивных и прогестерон-позитивных раковых клеток молочных желез, и дроспиренон в этом отношении значительно менее активен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не все прогестагены одинаковы. Значительные различия структуры, метаболизма и фармакологических свойств влияют на их биологическую активность. Согласно доступным доклиническим данным, дроспиренон обладает меньшим влиянием на молочные железы по сравнению с другими прогестагенами. Возможно, это способствует снижению побочных эффектов у пациенток, использующих дроспиренон-содержащие КОК или ЗГТ. Пока не ясно, связано ли это различие эффектов с более низким риском рака молочных желез у женщин, получающих ЗГТ с дроспиреноном, по сравнению с другими средствами. Было проведено слишком мало сравнительных исследований влияния различных прогестагенов на молочные железы. Необходимы клинические исследования для подтверждения уникальных благоприятных эффектов дроспиренона на молочные железы.

ОСТЕОПОРОЗ

Стронция ранелат – новый подход к терапии остеопороза

С.В. Юренева

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Стронция ранелат (СР) является эффективным антиостеопоретическим препаратом, снижающим риск переломов позвонков и невертебральных переломов, включая и переломы шейки бедра в популяции высокого риска.

Большинство препаратов, которые используются для лечения остеопороза, тормозят костную резорбцию (бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, кальцитонин), что в конечном итоге ведет к выраженному замедлению костного метаболизма. Уникальность СР заключается в двойном механизме действия на процессы костного ремоделирования, что подтверждено экспериментальными и клиническими исследованиями. СР стимулирует костеобразование и тормозит резорбцию, что в итоге меняет баланс в сторону преобладания процессов костеобразования. Препарат имеет высокую афинность к костной ткани и депонируется преимущественно во вновь образованной кости. Было показано, что СР улучшает биомеханические свойства кости, стимулирует формирование новой, более прочной кости.

Главный критерий оценки эффективности лекарственных средств для лечения остеопороза — влияние на снижение риска переломов. Эффективность СР была изучена в 2-х рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) и TROPPOS (Treatment Of Peritheral Osteoporosis Study). Для участия в этих исследованиях отбирались пациентки в постменопаузе, наблюдавшиеся в амбулаторных условиях в 11 странах Европы и Австралии. Критериями включения в исследование SOTI были: возраст 50 лет и старше, менопауза не менее 5 лет, наличие в прошлом одного или более переломов позвонков, подтвержденных при рентгенографии позвоночника, а также МПК поясничного отдела позвоночника $<0,840$ г/см². Критерии включе-

ния в исследование TROPPOS: МПК шейки бедра $<0,600$ г/см² (что соответствует Т-критерию $<2,5$), возраст 74 года и старше, либо возраст от 70 до 74 лет в сочетании в наличием одного или более дополнительного фактора риска переломов. Длительность каждого из исследований составила 5 лет, но основной статистический анализ проводился через 3 года наблюдения и заключался в сравнении эффектов СР 2г/сут с плацебо. На всем протяжении исследования пациентки получали препараты кальция и витамина Д. На фоне терапии СР отмечалась выраженная прибавка минеральной плотности костной ткани (МПК) в группе лечения. Рост МПК в исследованиях SOTI и TROPPOS сопровождался существенным снижением риска переломов позвонков, непозвоночных переломов и переломов шейки бедра по сравнению с группой плацебо. По данным исследований SOTI и TROPPOS, СР хорошо переносился пациентками. Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота (6,6% в группе лечения и 4,3% в группе плацебо), диарея (6,5% против 4,6%) и головная боль (3,0% против 2,4%).

В расширенном исследовании 879 пациенток, участниц SOTI и TROPPOS, наблюдали дополнительно еще в течение 3-х лет, таким образом, они получали лечение СР на протяжении 8 лет. Важно отметить, что по истечении 8 лет лечения показатели кумулятивной частоты переломов позвонков и невертебральных переломов были сходны с таковыми через 3 года терапии, что свидетельствует о сохранении высокой эффективности СР в отношении снижения риска переломов, постоянное повышение МПК, безопасность и хорошую переносимость препарата на фоне всех 8 лет лечения.

Эффективность СР в отношении переломов позвонков по сравнению с группой плацебо не зависела от исходных показателей МПК. Через 3 года лечения риск переломов позвонков существенно снизился на 72% ($p<0,05$) в группе пациенток с остеопенией (показатели Т-критерия в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра $> -2,5$) и на 39% у пациенток с остеопорозом $< -2,5$ (показатели Т-критерия в поясничном отделе позвоночника и шейке бе-

дра $< -2,5$) по сравнению с группой плацебо. Интересно, что пациентки с более высокими показателями МПК на момент включения в исследование, имели более низкий риск переломов позвонков через 3 года лечения стронция ранелатом по сравнению с группой плацебо.

В объединенном анализе оценки эффективности стронция ранелата исследований SOTI и TROPOS через 3 года лечения было продемонстрировано статистически значимое снижение переломов позвонков на 41% (OR=0,59; 95% ДИ 0,43-0,82; $p=0.002$) среди пациенток с остеопенией поясничного отдела позвоночника (показатели Т-критерия от -1 до $< -2,5$), получавших стронция ранелат по сравнению с группой плацебо ($n=1166$). В дальнейшем пациентки были стратифицированы в зависимости от наличия предшествующих переломов. По сравнению с группой плацебо наибольшее снижение риска переломов позвонков на 59% ($n=1166$) было получено среди женщин, не имевших предшествующих переломов позвонков ($n=447$). В подгруппе с переломами на момент включения в исследование ($n=719$) снижение относительного риска переломов позвонков составило 38% (OR=0,62; 95% ДИ 0,44-0,88) через 3 года лечения. Среди пациенток с остеопенией ($n=265$) в 2-х областях скелета — поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, получавших СР по сравнению с группой плацебо, получено статистически значимое снижение риска переломов позвонков на 52% (OR=0,48; 95% ДИ 0,24-0,96; $p=0.034$).

На фоне лечения СР происходили разнонаправленные изменения биохимических маркеров костного ремоделирования, что подтверждает двойной механизм действия препарата. В исследовании SOTI было показано достоверное повышение маркера формирования уже через 3 месяца лечения — на 8,1% ($p<0.001$) по сравнению с группой плацебо. Снижение показателей резорбции СТХ на 12,2% ($p<0.001$) также отмечено через 3 месяца лечения и сохранялось до конца исследования (в течение 3-х лет).

Известно, что в первые 10 лет постменопаузы происходит быстрая потеря минеральной плотности кости как результат ускорения процессов костного метаболизма вследствие снижения уровня женских половых гормонов. В связи с чем особый интерес представляло определение эффективности СР для лечения остеопороза и профилактики переломов в

более молодой популяции женщин в возрасте 50-65 лет с тяжелым остеопорозом. Проведенный post hoc анализ 353 участниц исследования SOTI (168 женщин в группе лечения и 185 — плацебо, сопоставимых по возрасту (средний возраст- 60 лет, длительности менопаузы (13,4 и 13,5 лет), ИМТ (26,1 и 26,7), количеству предшествовавших переломов позвонков (>1 перелома позвонка — 82% и 78%), невертебральных переломов (27% и 18,5%), исходных показателей МПК в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий -3,7 и -3,5) и шейке бедра (Т-критерий -2,5 и -2,5) по сравнению с группой плацебо, показал достоверное снижение относительного риска переломов позвонков на 43% (OR=0,57; 95% ДИ 0,36-0,92; $p=0.019$) и на 35% (OR=0,65; 95% ДИ 0,42-0,99; $p=0.049$) через 3 и 4 года терапии соответственно, среди пациенток, получавших стронция ранелат. Повышение МПК на фоне стронция ранелата через 4 года лечения составило 15,8% в поясничном отделе позвоночника и 7,1% в шейке бедра.

Анализ биоптатов костной ткани гребня подвздошной кости у женщин, получавших СР и плацебо в течение 3 лет, показал достоверное структурное улучшение как трабекулярной, так и кортикальной кости, а также отсутствие нарушения минерализации кости. Утолщение кортикального слоя на фоне СР является очень важным показателем, свидетельствующим о повышении прочности кости.

Проведенный ретроспективный (post hoc) анализ данных, полученных в исследованиях SOTI и TROPOS, изучил зависимость между изменениями МПК и частотой возникновения переломов на фоне терапии СР в течение 3-х лет. В анализ вошли 3640 пациенток (1813 получавших СР и 1827 из группы плацебо), которые прошли рентгенологическое исследование и измерение МПК исходно, через 1 и 3 года лечения. Результаты анализа свидетельствовали о достоверной связи между увеличением МПК через 1 год лечения в шейке бедра и через 3 года в шейке бедра и проксимальном отделе бедра и снижением частоты переломов позвонков в течение 3 лет лечения СР. В расчете на каждый 1% увеличения МПК шейки бедра через 1 год лечения, риск возникновения нового клинического перелома снижался примерно на 3%. Установленная зависимость имеет важное клиническое значение для повседневной врачебной практики в отношении

контроля эффективности лечения пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Информирование пациенток о результатах оценки эффективности лечения и прогноза в отношении снижения риска переломов способствует улучшению их приверженности к соблюдению назначенного лечения, о чем свидетельствуют результаты недавно проведенного исследования Solomon et al.

В исследовании SOTI было показано, что СР достоверно улучшал качество жизни пациенток: как физическое самочувствие, так и эмоциональное их состояние. Дополнительными преимуществами СР являлись предотвращение снижения роста, прогрессирования кифоза грудного отдела позвоночника, который является фактором риска новых переломов позвонков. Также СР увеличивал количество пациенток, не испытывающих болей в спине.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Стронция рanelат является эффективным препаратом для лечения постменопаузального остеопороза, снижающим риск переломов позвонков, непозвоночных переломов и переломов бедра у пациенток различных возрастных групп, в том числе у молодых женщин в возрасте 50-65 лет, независимо от степени тяжести заболевания, включая пациенток с остеопенией. Эффективность стронция рanelата не зависит от исходных показателей МПК, биохимических маркеров костного обмена, наличия у пациентки переломов в анамнезе, а также факторов риска остеопороза (отягощенного семейного анамнеза, возраста, курения и т.д.). Терапия СР благоприятно влияет на состояние межпозвонковых дисков, улучшает качество жизни и препятствует снижению роста. Использование СР в течение 8 лет является эффективным и безопасным, что подтверждает целесообразность использования СР в качестве препарата выбора для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом, имеющих самые разные клинические характеристики.

ССЫЛКИ

1. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis C Roux, J Fechtenbaum, S Kolta, G Isaia, J B Cannata Andia and J-P Devogelaer. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1736-1738; doi: 10. 1136/ard. 2008. 094516
2. Meunier P J, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski J E, Spector T D, Cannata J, Balogh A, Lemmel E M, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant H K, Reginster J Y 2004 The effects of strontium ranelatum on the risk

of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 350: 459-68

3. Reginster J Y, Seeman E, De Vernejoul M C, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel M D, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier P J 2005 Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2816-22.

4. Kleekoper M, Villanueva A R, Stanciu J, Rao D S, Parfit A M 1985 The role of three-dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. *Calcif Tissue int* 37: 594-7

5. Meunier P J, Roux C, Seeman E. et al. The effects of Strontium Ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis// *New England J. Medicine*, 2004, Vol. 359, p. 459-468.

6. Reginster J Y, Seeman E, De Vernejoul M C et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis treatment of peripheral osteoporosis(TROPOS) study// *Clin Endocrinol Metab*, 2005, Vol. 90, p. 2816-2822.

7. Brennan T C, Rybchyn M S, Conigrave A D, et al. Strontium promotes human osteoblast replication and decreases their osteoclastogenic abilities in primary human osteoblasts (abstract no. SU375). 2006; 21 (Suppl. 1): S 301.

8. Canalis E, Hot M, Deloffre P, et al. The divalent strontium salt S 12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone*. 1996; 18(6): 517-23.

9. Marie P J, Amman P, Boivin G, et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue int*. 2001; 69 (3): 121-9

10. Bruyere O, Delferriere D, Roux C, et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (3): 335-9.

11. Alexandersen P, Karsdal M A, Quist P, et al. Strontium ranelate reduces the urinary level of cartilage degradation biomarker CTX-II in postmenopausal women. *Bone*. 2007; 40 (1): 218-22.

12. Reginster J Y, Felsenberg D, Boonen S, et al Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral an vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (6): 1687-95.

13. Collette J, Reginster J Y, Bruyere O, et al. Strontium ranelate decreases vertebral fracture risk whenever the level of pretreatment bone turnover markers. (abstract no. P350). *Osteoporos int*. 2007; 18 (Suppl. 1): S 127-28.

14. Seeman E, Devogelaer JP, Lorence R, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res*. 2008; 23 (3): 433-8.

15. Arlot M E, Jiang, Genant H K, et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate . *J Bone Miner Res*. 2008; 23 (2): 215-22.

Женщины реже страдают пародонтозом, почему для них не характерно большее число зубов по сравнению с мужчинами?

Women are periodontally healthier than men, but why don't they have more teeth than men?

P. Meisel, J. Reifemberger, R. Haase et al.

Menopause 2008;15:270-275

Цель. Пародонтоз — широко распространенное воспалительное заболевание, вызываемое бактериальной инфекцией полости рта, нередко приводящее к необратимому нарушению прикрепления зубов, деструкции челюстных костей и, в конечном счете, к потере зубов. Пародонтоз более характерен для мужчин, однако во многих эпидемиологических исследованиях обнаружено, что женщины, в среднем, имеют меньшее число зубов. Целью исследования явилось изучение ряда гипотез, объясняющих этот очевидный парадокс.

Дизайн. Для участия в Study of Health in Romerania были рандомизированы 4 290 жителей Померании (Германия), у которых определяли наличие общепризнанных диагностических критериев пародонтоза. Социально-демографические и другие внешние факторы риска этого заболевания выявляли с помощью специальных опросников и в ходе интервью. Оценивали возможную взаимосвязь этих изменений с применением эстрогенов (у женщин) и концентрацией продуктов деградации коллагена, выделяемых с мочой.

Результаты. Множественный регрессионный анализ, откорректированный в отношении кариеса и пародонтоза, показал, что наличие последнего коррелировало с большим числом рожденных детей, но меньшим количеством зубов ($P < 0.01$). На эту взаимосвязь оказывали влияние социально-экономический статус, активность метаболизма костной ткани и прием эстрогенов. В группе более молодых женщин (20-40 лет) уровень костного метаболизма положительно коррелировал с числом рожденных детей ($P < 0.01$). У женщин в постменопаузе, получавших эстрогены, число зубов было большим по сравнению с

мужчинами-сверстниками. Меньшее число зубов выявлялось только у женщин, не получавших гормональную терапию.

Обсуждение. Во время беременности усиливаются процессы ремоделирования костной ткани и у многих женщин происходит статистически значимое снижение минеральной плотности кости (МПК), что накладывает отпечаток на сохранение зубов в настоящем и в будущем. В данном исследовании выявлена положительная корреляция между числом рожденных детей и уровнем продуктов деградации коллагена в моче, что подтверждает эту гипотезу. Очень важным представляется также развитие гингивита во время беременности, проявляющегося повышенной кровоточивостью десен. Несмотря на то, что гингивит является преходящим состоянием, наличие его положительно коррелирует со здоровьем зубов в долговременной перспективе. Следует отметить, что увеличение риска потери зубов, связанной с рождением детей, выявлялось только у женщин с более низким социально-экономическим статусом и образовательным уровнем, что коррелировало с недостаточным соблюдением мер по уходу за состоянием полости рта.

У женщин с пародонтозом и сопутствующим постменопаузальным остеопорозом прямое влияние дефицита эстрогенов на состояние МПК в области зубных альвеол, возможно, только частично объясняет снижение потери зубов в этот период, а связано также с благоприятным влиянием эстрогенов на состояние ткани десен и пародонта, благодаря модулирующему воздействию на «ответ» иммунной системы на воспаление.

Заключение. Существующий парадокс, согласно которому у женщин число зубов меньше, несмотря на меньшую частоту пародонтоза по сравнению с мужчинами, объясняется большей активностью обмена костной ткани, а также связано с социально-экономическим статусом и уровнем образования.

Вазомоторные симптомы связаны с более низкой минеральной плотностью кости

Vasomotor symptoms are associated with a lower bone mineral density

G.M. Gast, D.E. Grobbee,
V.J.M. Pop et al
Menopause 2009;16:231-238

ЦЕЛЬ

Была высказана гипотеза, что тяжесть вазомоторных симптомов взаимосвязана с более низкими показателями минеральной плотности кости (МПК). Целью исследования явилось сравнение показателей МПК у женщин с вазомоторными проявлениями с таковыми у участниц без этих симптомов.

МЕТОДЫ

Авторы изучили популяционные данные 5 600 женщин в возрасте от 46 до 57 лет, не имевших каких либо заболеваний костной системы, принявших участие в начальной одномоментной части Eindhoven Perimenopausal Osteoporosis Study между 1994 и 1995 годами. Перед началом исследования пациентки заполняли специальные опросники, в которые были включены вопросы, касающиеся наличия вазомоторных симптомов и ряда других показателей, которые могли повлиять на его результаты. Исходно измерялась МПК поясничного отдела позвоночника с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). Для анализа полученных данных использовали линейный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из всех участниц жалобы на приливы предъявляли 39% женщин, а на ночную потливость – 38% участниц. Средний показатель МПК составил $1,01 \pm 0,14$ г/см² и снижался при проведении корреляции с частотой приливов (P для тенденции $< 0,0001$) и ночной потливости (P для тенденции = $0,03$). После

проведения многовариантной корректировки с возрастом, менопаузальным статусом, курением, уровнем образования, физической активности и применением гормонов у женщин с наиболее частыми приливами была выявлена МПК на $0,022$ г/см² ниже (95% ДИ, $-0,03 - -0,01$) по сравнению с участницами, не предъявлявшими этих жалоб. У женщин, отмечавших частую ночную потливость выявлена МПК на $0,011$ г/см² ниже (95% ДИ, $-0,02 - -0,001$) по сравнению женщинами, не имевшими ночного гипергидроза. Известно, что в перименопаузе потеря костной массы усиливается от 3% до 10%. Принимая во внимание, что эта фаза климактерия продолжается, в среднем, 4 года, средняя ежегодная потеря костной массы может составлять от 0.75% до 2.5%. Поскольку женщины с приливами в данном исследовании имели МПК на 2.2% ниже – этот показатель сходен с эффектом одного года продолжительности перименопаузы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи вазомоторных симптомов со сниженной минеральной плотностью кости. Известно, что приливы сопровождаются активацией симпатической нервной системы, которая играет определенную роль и в регуляции обмена костной массы. Показано, что повышение активности симпатической нервной системы способствует потере кости, через усиление резорбции и снижение образования костной ткани. Можно предположить, что женщины с вазомоторными симптомами являются более восприимчивыми к благоприятному воздействию эстрогенов, которые нивелируют гормональные колебания в перименопаузе.

Наличие вазомоторных симптомов коррелирует с более низкой минеральной плотностью кости: лонгитудинальный анализ

Presence of vasomotor symptoms is associated with lower bone mineral density: a longitudinal analysis

C.J. Crandall, Y. Sheng,
S.L. Crawford
Menopause 2009;16:239-246

ЦЕЛЬ

Определить, характеризуются ли женщины с вазомоторными симптомами более низкими показателями минеральной плотности кости (МПК) по сравнению с женщинами без этих проявлений.

МЕТОДЫ

Авторы провели анализ данных 2 213 пациенток в возрасте от 42 до 52 лет, составивших подгруппу участниц Study of Women's Across Health Across the Nation, у которых изучали состояние костной ткани исходно и затем ежегодно в течение 5 лет наблюдения. Все женщины в начале исследования имели интактную матку, сохраненные яичники (хотя бы один), не получали гормональную терапию и находились в состоянии пре- или ранней перименопаузы. Оценка стадии климактерия (пре-, ранняя перименопауза, поздняя перименопауза и постменопауза) и наличия вазомоторных симптомов проводилась в ходе опроса пациенток во время их ежегодного визита. С помощью специальных методов статистического анализа авторы определяли взаимосвязь между наличием или отсутствием вазомоторных симптомов и показателями МПК (позвоночника, бедра в целом и шейки бедра) по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) у женщин в каждой из вышеуказанных менопаузальных категорий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После учета возраста, менопаузального статуса на момент исследования, исследуе-

мой области скелета и исходной менопаузальной категории женщины в постменопаузе с вазомоторными симптомами характеризовались более низкой (на 0.008 г/см² ниже, P=0.001) МПК позвоночника и общей МПК бедра (на 0.005 г/см² ниже, P=0.04) по сравнению с пациентками в постменопаузе без вазомоторных проявлений. По сравнению с участницами в ранней перименопаузе без приливов женщины той же менопаузальной категории, но с вазомоторными проявлениями имели более низкие показатели МПК шейки бедра (на 0.003 г/см² ниже, P=0.0001). Женщины в пременопаузе с менопаузальными симптомами характеризовались более низкими показателями МПК шейки бедра (на 0.003 г/см² ниже, P=0.03) по сравнению с пременопаузальными женщинами, не предъявлявшими жалоб на приливы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Даже на самых ранних стадиях менопаузального перехода женщины с вазомоторными симптомами характеризуются более низкими показателями МПК по сравнению с теми, у кого эти проявления отсутствуют. Эффекты варьировали в зависимости от изучаемой анатомической области скелета и были наиболее выраженными в поясничном отделе позвоночника и в бедре в целом у женщин в постменопаузе, а у женщин в пременопаузе и в ранней перименопаузе – в области шейки бедра. Таким образом, наличие вазомоторных симптомов служит предиктором более низких значений МПК не только в постменопаузе, но также у женщин в пре- и перименопаузе. Будущие лонгитудинальные исследования должны быть направлены на изучение нейробиологических взаимосвязей вазомоторных симптомов и показателей МПК.

Золедроновая кислота и ризедронат для профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза (HORIZON): многоцентровое, двойное слепое, двойное маскировочное рандомизированное, контролируемое исследование

Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial

D.M. Reid, J.-P. Devogelaer, K. Saag et al.

Lancet 2009;373:1253-63

Длительное применение глюкокортикостероидов сопровождается потерей костной ткани и повышением риска переломов. Терапия пероральными бисфосфонатами увеличивает минеральную плотность костной ткани и снижает частоту переломов позвонков, но характеризуется низкой приверженностью. Целью исследования было сравнение эффективности однократной внутривенной инфузии золедроновой кислоты и ежедневного приема ризедроната внутрь для профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза.

Методы. Однолетнее, рандомизированное, двойное слепое, двойное маскировочное исследование проводилось в 54 центрах в 12 странах Европы, Австралии, Гонконге, Израиле и США. В нем сравнивали эффективность внутривенного введения золедроновой кислоты в дозе 5 мг однократно и ежедневного приема ризедроната в дозе 5 мг внутрь для профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза. 833 пациента были рандомизированы на две группы (1:1) и получали золедроновую кислоту (n=416) или ризедронат (n=417). Пациентов стратифицировали по полу и осуществляли профилактику или лечение остеопороза в зависимости от длительности применения кортикостероидов до исследования. Лечение назначали, если длительность стероидной терапии составляла более 3 месяцев (272 пациента — золедроновая кислота и 273 пациента — ризедронат), а профилактику проводили у пациентов, которые получали глюкокортикоиды менее 3 месяцев (по 144 пациента в каждой группе). 62 пациен-

та не завершили исследование вследствие нежелательных явлений, отзыва информированного согласия, потери контакта с пациентом, смерти (не связанной с приемом препаратов), неправильной рандомизации или отклонения от протокола. Первичным критерием эффективности было изменение минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника по сравнению с исходными показателями. Эффективность препаратов изучали в модифицированной ИТТ, а безопасность — у всех рандомизированных пациентов. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT00100620.

Результаты. Золедроновая кислота через 12 месяцев достоверно превосходила ризедронат по увеличению минеральной плотности поясничных позвонков как при проведении лечения (4,06% [SE 0,28] против 2,71% [SE 0,28], средняя разница 1,36% [95% ДИ 0,67–2,05], p=0,0001), так и профилактики остеопороза (2,60% [0,45] против 0,64% [0,46], 1,96% [1,04–2,88], p<0,0001). Нежелательные явления чаще встречались при применении золедроновой кислоты, в основном, из-за преходящих симптомов, которые наблюдались в первые 3 дня после инфузии. Частота серьезных нежелательных явлений, зарегистрированных исследователями, была сходной в обеих группах. Серьезные нежелательные явления включали в себя обострение ревматоидного артрита на фоне лечения остеопороза и лихорадку в ходе его профилактики в обеих группах.

Заключение. Однократная внутривенная инфузия золедроновой кислоты 5 мг по эффективности не уступает ежедневному приему ризедроната внутрь для профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза, а, возможно, и более эффективна, а также более удобна для пациентов.