

Коваль М.В., Обоскалова Т.А.

Влияние минимальной дозировки менопаузальной гормональной терапии на минеральную плотность костной ткани у женщин в постменопаузе

Кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

Koval M.V., Oboskalova T. A.

The effect of the minimum dosage of menopausal hormone therapy on bone mineral density in postmenopausal women

Резюме

Учитывая стойкую тенденцию к старению населения с увеличением численности женщин старше 50 лет, постменопаузальный остеопороз и его осложнения могут привести к эпидемии этого заболевания в нашей стране с непредвиденными медико-социальными последствиями. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) – является патогенетической в период угасания функции яичников и высоко эффективной для повышения минеральной плотности костной ткани при постменопаузальном остеопорозе. Для оценки влияния различных доз МГТ на минеральную плотность кости в постменопаузе проведено проспективное, когортное исследование среди 180 женщин с климактерическим синдромом. Женщины были рандомизированы на 3 группы. В первую группу вошли пациентки (n=60), принимающие в непрерывном режиме комбинированный препарат МГТ с низкой дозой (эстрадиол 1 мг, дроспиренон 2 мг), во вторую группу (n=60), пациентки принимающие микродозированный препарат МГТ (эстрадиол 0,25мг, дроспиренон 0,5мг), третью группу (n=45) сформировали пациентки с естественной постменопаузой, отказавшиеся от приема МГТ. Проводилось комплексное ультразвуковое исследование с доплерометрией. Данные сравнивались в начале исследования, через 3, 6 и 12 месяцев гормональной терапии. В результатах не было значимых различий объема миомы матки и показателей доплерометрии между исходными данными и через 3 месяца наблюдения, с 3-6 месяцев и с 6-12 месяцев, а также между исходными данными и через 12 месяцев гормонотерапии. Данное исследование показало, что системная комбинированная МГТ с низкими и ультранизкими дозами не влияет на миому матки у женщин в постменопаузе.

Ключевые слова: менопаузальная гормонотерапия, постменопаузальный остеопороз.

Summary

Given the persistent tendency for an aging population with an increase in the number of women over 50, postmenopausal osteoporosis and its complications can lead to an epidemic of this disease in our country with unforeseen medical and social consequences. Menopausal hormone therapy (MHT) - is pathogenetic during the extinction of ovarian function and is highly effective for increasing bone mineral density (BMD) in postmenopausal osteoporosis. To assess the effect of various doses of MHT on bone mineral density in postmenopausal women, a prospective, cohort study was conducted among 180 women with menopausal syndrome. Group I patients (n = 60) were prescribed a low-dose tablet, systemic combined drug MHT (estradiol 1 mg, drospirenone 2 mg). Group II patients (n = 60) were prescribed a similar drug in ultra-low dosage form (estradiol 0.25 mg, drospirenone 0.5 mg). Group III patients (comparison group, n = 60) refused to take MHT. To determine BMD, dual energetic absorptiometry was performed on a Stratos device (France) when included in the study and after 12 months of using MHT. After a year of observation in groups 1 and 2, the number of women with normal rates significantly increased to 98% (n = 59) and 92% (n = 55), respectively (p = 0,001). In the third group, on the contrary, there was a decrease in the number of women with normal densitometry findings to 75% (n = 45), p=0,001 and an increase in patients with osteoporosis and osteopenia. Significant differences between groups with different dosages of MHT were not found, p = 0,086. This study demonstrates that the use of the minimum dosage of MHT in women in natural postmenopausal women significantly inhibits the loss of bone mineral density and prevents the development of osteoporosis (RR = 1,25).

Key words: menopausal hormone therapy, postmenopausal osteoporosis

Введение

В настоящее время отчетливо проявилась тенденция к увеличению продолжительности жизни. Примерно треть жизни современной женщины приходится на постменопаузу [1]. Нарушения, обусловленные изменением гормонального фона и гомеостаза в климактерии, играют важную роль в развитии остеопороза. В России остеопороз выявляется у 36% женщин старше 50 лет и его частота увеличивается с возрастом. Наиболее типичными переломами вследствие остеопороза являются перелом проксимального отдела бедра, лучевой кости и тел позвонков [2]. Перелом бедренной кости снижает продолжительность жизни на 12-15%, 50% не могут передвигаться без посторонней помощи, теряют способность к самообслуживанию [3]. Для профилактики остеопороза рекомендовано назначение менопаузальной гормональной терапии женщинам моложе 60 лет или при длительности постменопаузы менее 10 лет. Одним из основных требований, предъявляемых к МГТ, является необходимость использования минимальной клинически значимой дозы, которая позволяет получить эффект без повышения рисков нежелательных явлений [4,5,6]. Доказательства профилактики переломов, при назначении МГТ, представлены данными Women's Health Initiative (WHI). Пероральное применение стандартных доз (2 мг/сутки) эввинных эстрогенов (КЭЭ) и медроксипрогестерона ацетата в течении пяти лет снижает риск развития переломов тел позвонков и переломов бедра на 34% [7]. Аналогичные данные о влиянии на костный метаболизм получены при использовании низких доз (1 мг/сутки) 17 β -эстрадиола [8]. Влияние ультранизкодозированных препаратов на костный метаболизм и профилактику переломов в настоящее время изучается. Имеются фактические данные о предотвращении потери МПКТ при пероральном (КЭЭ и 17 β -эстрадиол) и (17 β -эстрадиол) трансдермальном применении доз, которые ниже стандартных [6]. МГТ – единственный вид терапии с доказанной эффективностью в отношении снижения частоты переломов у пациентов с остеопенией [9, 10]. Критериями включения в группу лиц, которым может проводиться МГТ, являются [11]:

- возраст менее 60 лет
- наличие прочих климактерических симптомов
- длительность постменопаузы менее 10 лет
- низкий риск тромбоза глубоких вен
- непереносимость бисфосфонатов и деносумаба;
- отсутствие инфаркта миокарда, инсульта, рака молочной железы в анамнезе.

Последнее время появляется все больше данных о том, что у части женщин менопаузальные симптомы сохраняются более 10 лет, а риск остеопороза увеличивается пропорционально возрасту [12]. Продолжительность приема МГТ в настоящее время не ограничена по времени. Американская коллегия акушеров гинекологов выступает против рутинного прекращения МГТ у женщин старше 65 лет. Рекомендуется использовать наименьшие эффективные дозы МГТ: по мере увеличения возраста женщины снижать дозу гормонального препарата и

проводить ежегодную оценку соотношения риск/польза в каждом конкретном случае. Рациональный подход к лекарственной терапии остеопоротических изменений, учитывающий индивидуальные особенности пациентки, определил цель нашего исследования.

Цель: изучить динамику изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у пациенток в постменопаузе при применении менопаузальной гормональной терапии с различными дозировками.

Материал и методы

Исследование проводилось в период с 2015-2018 годы на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет”. В исследование включено 180 пациенток, обратившиеся на амбулаторный прием к гинекологу. Критерии включения: 1) подписанная форма информированного согласия пациента; 2) ранняя постменопауза (+1a, +1b, +1c по STRAW+10); 3) наличие вазомоторных проявлений климактерического синдрома 4) отсутствие противопоказаний для МГТ; 5) отсутствие гормональной терапии и контрацепции в период менопаузального перехода. 6) Малоактивный образ жизни 7) исключение приема витаминных препаратов и биологически активных добавок. Все включенные в исследование женщины случайным образом (методом конвертов) были разделены на три группы. Пациенткам 1 группы (n=60) был назначен низкодозированный, таблетированный, системный комбинированный препарат МГТ (эстрадиол 1 мг, дроспиренон 2 мг) ежедневно 1 раз в сутки. Пациенткам 2 группы (n=60) назначен аналогичный препарат в ультранизкодозированной форме (эстрадиол 0,5мг, дроспиренон 0,25мг) ежедневно 1 раз в сутки. Пациентки 3 группы (n=60) отказались от приема МГТ. При обследовании женщин использовали оценку физикального и клинко-лабораторного обследования: биохимический анализ крови, исследование гормонов, двуэнергетическая абсорбциометрия, определение 25(ОН)D3 до лечения и через 12 месяцев наблюдения. Для определения минеральной плотности костной ткани использовали двуэнергетическую рентгеновскую денситометрию на аппарате Stratos (France). Оценивали МПКТ позвонков поясничного отдела и шейки бедра по результатам заключения остеоденситометрии. Статистическую обработку результатов исследований выполняли с использованием рекомендуемых статистических методик и прикладных статистических пакетов Statistica 5.5, SPSS 10.5.5. Для сравнения исходных данных групп использован критерий Манна –Уитни. Для изучения динамики средних показателей в группах при измерении до и после лечения использован критерий Вилкоксона. Все количественные признаки тестировались на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Непараметрические признаки описаны в виде медианы и границ межквартильного интервала - М (25% ÷ 75%). Для всех сравнений ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05.

Результаты и обсуждение

Анализируемые группы были сравнимы по возрасту. Средний возраст пациенток достоверно не отличался, составляя 53 (50,5÷56); 52,5 (48,7÷54); 53 (50,7÷55,2) года, соответственно группам. Возраст наступления менопаузы 50,5 (46,7÷52); 50,0(47,7÷53); 50,0 (48÷51,2) лет, соответственно группам. Продолжительность постменопаузального периода 2,0(2,0÷4,0); 1,5 (1,0÷3,2); 2,5 (1,0÷4,0) года, соответственно группам. Статистически достоверных различий в группах обследованных женщин по весу и росту не установлено. Вес в килограммах 74,5 (63,7÷83,7); 76 (67,0÷84,2); 76 (68,5÷80,0) соответственно группам. Рост 164 (160÷168); 163 (160÷167); 162 (158÷165) сантиметров, соответственно группам (Та-

блица 1). С целью диагностики остеопоротических изменений используются лучевые методы, ключевое место среди которых занимает двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. При интерпретации результатов рентгеновской денситометрии у женщин в постменопаузе основываются на оценке показателей Т-критерия, который при остеопении находится в пределах от -1,5 до -2,5, при остеопорозе ниже -2,5. В первую очередь диагностическую ценность имеют результаты исследования минеральной плотности (МПК) поясничных позвонков и бедренной кости. Так, считается, что снижение МПК поясничных позвонков на 1 стандартное отклонение SD увеличивает риск переломов шейки бедра в 1,6, а позвонков – в 2,3 раза [13]. При оценке исходных показателей

Таблица 1. Исходные характеристики пациенток в постменопаузе

	1 группа (n=60)	2 группа (n=60)	3 группа (n=60)	p*
Возраст	53 (50,5÷56)	52,5 (48,7÷54)	53 (50,7÷55,2)	NS
Возраст менопаузы	50,0(47,7÷53)	50,0(47,7÷53)	50,0 (48÷51,2)	NS
Длительность менопаузы	2,0(2,0÷4,0)	1,5 (1,0÷3,2)	2,5 (1,0÷4,0)	NS
Вес (кг)	74,5 (63,7÷83,7)	76 (67,0÷84,2)	76(68,5÷80,0)	NS
Рост (см)	164 (160÷168)	163 (160÷167)	162 (158÷165)	NS

Примечание: NS-(not significant) – нет статистических различий между группами
*тест Манна-Уитни

Таблица 2. Изменения МПКТ поясничного отдела позвоночника у женщин в постменопаузе на фоне различных дозировок МГТ по данным остеоденситометрии

Показатель	1 группа (n=60)		2 группа (n=60)		3 группа (n=60)		Достоверность
	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	
Исходные данные							
Норма	84%	50	83%	50	82%	49	p1-2=0,85 p1-3=0,86 p2-3=0,95
Остеопения	16%	10	17%	10	18%	11	p1-2=0,91, p1-3=0,86 p2-3=0,85
Остеопороз	0	0	0	0	0	0	p1-2, p1-3, p2-3>0,05
Через 12 месяца							
Норма	98%	59	92%	55	75%	45	p1-3=0,001, p2-3=0,001, p1-2=0,086
Остеопения	2%	1	8%	5	23%	14	p1-3=0,001 p2-3=0,001, p1-2=0,086
Остеопороз	0	0	0	0	1,7%	1	p1-2, p1-3 p2-3>0,05
P*между 0-3 мес P*между 0-9 мес P*между 3-9 мес	0,001		0,001		0,001		

Примечание: Сравнения между группами проведены по критерию Хи-квадрат (p). Сравнения внутри группы по критерию Вилкоксона.(P*)

костной плотности поясничных позвонков достоверных различий между сравниваемыми группами не выявили. Нормальные значения отмечены у 84%(n=50), 83%(n=50) и 82% (n=49) женщин соответственно группам. Через год в 1 и 2 группе доля женщин с нормальными показателями достоверно увеличилась до 98% (n=59) и 92% (n=55) соответственно. В третьей группе наоборот снизилась до 75% (n=45) и вырос показатель остеопении и остеопороза (Таблица 2). Полученные значения МПКТ шейки бедренной кости у женщин в постменопаузе также исходно не имели достоверных статистических различий. Отсутствие дегенеративных изменений в шейке бедренной кости отмечено у 80%(n=48), 85%(n=51) и 78% (n=46)

женщин соответственно группам. Через 12 месяцев эти показатели остались без существенной динамики (Таблица 3). При исследовании крови пациенток на содержание 25(OH)D3 выявлен дефицит и недостаточность этого показателя более, чем у 90% женщин в постменопаузе. Витамин D важен для абсорбции кальция в кишечнике и минерализации костной ткани. Адекватное содержание в сыворотке крови составляет 30-150 нг/мл, недостаточность 20-30 нг/мл, дефицит менее 20 нг/мл. [10]. При обследовании через год в группах пациенток, принимавших МГТ, выявлено повышение доли женщин с нормальным содержанием 25(OH)D3 с 8 % и 5% до 13 и 10% соответственно группам. У пациенток 3 группы этой тен-

Таблица 3. Изменения МПКТ шейки бедренной кости у женщин в постменопаузе на фоне различных дозировок МГТ по данным остеоденситометрии

Показатель	1 группа (n=60)		2 группа (n=60)		3 группа (n=60)		Достоверность
	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	
Исходные данные							
Норма	80%	48	86%	51	78%	47	p1-2=0,85 p1-3=0,86 p2-3=0,95
Остеопения	20%	12	14%	9	22%	13	p1-2=0,91, p1-3=0,86 p2-3=0,85
Остеопороз	0	0	0	0	0	0	p1-2, p1-3, p2-3>0,05
Через 12 месяца							
Норма	80%	48	85%	51	76%	45	p1-3=0,001, p2-3=0,001, p1-2=0,086
Остеопения	20%	12	15%	9	24%	15	p1-3=0,001 p2-3=0,001, p1-2=0,086
Остеопороз	0	0	0	0	0	0	p1-2, p1-3 p2-3>0,05
R*между 0-3 мес P*между 0-9 мес r*между 3-9 мес	0,001		0,001		0,001		

*Примечание: Сравнения между группами проведены по критерию Хи-квадрат (p).
Сравнения внутри группы по критерию Вилкоксона. (P*)*

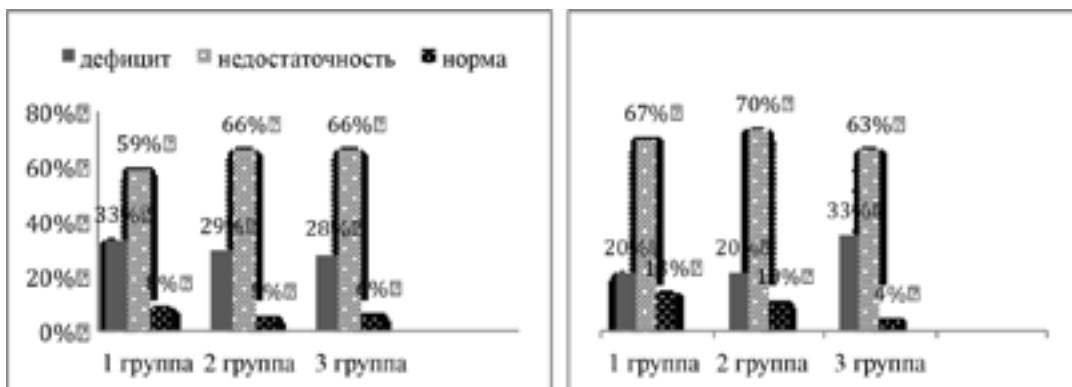


Рисунок 1. Динамика витамина D на фоне приема МГТ в различных дозах исходно и через год (p<0,005)

денции не было. Наоборот, в течении года увеличилась доля женщин с дефицитом витамина D3 (Рисунок 1). Эти изменения не были статистически недостоверными и интерпретировать их пока затруднительно. Возможно, мы не учли действие конфаундера – приверженности пациенток 1 и 2 группы к здоровому образу жизни с изменением характера питания или МГТ опосредованно влияет на синтез и усвояемость витамина D. Таким образом наше исследование подтверждает, что МГТ поддерживает минеральную плотность костной ткани и предотвращает развитие остеопороза. Достоверных различий между группами с различными дозировками МГТ не обнаружили

Выводы:

- 1) Подавляющее большинство женщин в постменопаузе имеют риск остеопороза.
- 2) Системная комбинированная МГТ с низкими и

ультранизкими дозами достоверно предотвращает потерю МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости.

3) Наряду со стабилизацией процессов костного ремоделирования, при применении МГТ у значительной части пациенток отмечено повышение уровня витамина D

4) Доказанная эффективность минимальной дозировки менопаузальной гормональной терапии на минеральную плотность костной ткани расширяет терапевтические возможности у пациенток в постменопаузе. ■

Обоскалова Т.А., д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург. **Коваль М.В.**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку: Коваль Марина Владимировна 620014, г. Екатеринбург, ул. Малышева 4-б кв. 160, тел. 89122620279, e-mail: marinakoval1203@gmail.com

Литература:

1. Демографический прогноз: Федеральная служба государственной статистики. Официальная статистика. 2016. Режим доступа : www.gks.ru
2. Добровольская О.В. Осложненный остеопороз: минеральная плотность костной ткани различных отделов скелета, качество жизни, приверженность терапии и затраты на лечение : Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М.; 2016
3. Catacho PM., Petak SM., Binkley N., Clarke BL., Harris ST., Hurley DL. et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis -2016. *Endocr Pract.* 2016 Sep 2; 22(Suppl 4):1-42.
4. Baber R., Panay N., Fenton N. IMS recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* . 2016; (19) : 109-150.
5. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте : клинические рекомендации (протокол лечения). Москва, 2016.
6. Villiers T.J., Hall J.E., Pinkerton J.V. et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Maturitas.* 2016; Vol. 91(2) : 153–155.
7. Manson J.E., Chlebowski R.N., Stefanick M.L. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013; 310: 1353–1368.
8. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2014; 21(10): 340–367
9. Остеопороз: клинические рекомендации. Москва. 2016: ГЭОТАР-Медиа. - С 272.
10. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104 (5): 1623–30.
11. Захаров И.С., Колчинский Г.А., Шаламанова Н.В. Колесник И.Ю. Лебедева Т.В., Тутаренко О.В. Комплексный подход в терапии остеопороза в постменопаузальном периоде в контексте международных клинических рекомендаций . *Consilium medicum* .2019; 6: 86-89.
12. Freeman, E.W., Sammel M.D., Sanders R. J. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause.* 2014; 21 (4): 339–346.
13. Шкарабуров А.С., Колчинский Г.И., Захаров И.С. и др. Использование лучевых методов в диагностике постменопаузального остеопороза. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2017; 2(2): 70-6.