

Заместительная гормональная терапия и здоровье женщин в постменопаузе

С.Ю. Лукашенко¹, Т.И. Рубченко²

¹ФГУ ФНЦ НИИСИ РАН, Москва, Россия, s_lukashenko@mail.ru;

²tatiana-maxim@mail.ru

Аннотация. Проведен анализ данных о 745 пациентках с естественной и хирургической постменопаузой. Обсуждается характер влияния заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на здоровье женщин. Для группы из 91 пациентки, принимавших ЗГТ на протяжении 7 лет, исследована динамика минеральной плотности костной ткани (МПКТ) шейки бедра и поясничных позвонков методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). Изучались характер изменений МПКТ на фоне приема ЗГТ в зависимости от ее исходного состояния, а также динамика оценочного заключения о наличии остеопороза и остеопении у пациентки. Исследование позволяет сделать вывод, что ЗГТ, как минимум, на 7 лет «естественным способом» тормозит старение костной ткани в проблемных зонах и должна быть основной при лечении постменопаузального остеопороза.

Ключевые слова: анализ данных, медицинская информатика, статистическая проверка гипотез, менопауза, постменопауза, заместительная гормональная терапия, минеральная плотность костной ткани, остеопороз, остеопения, денситометрия

1. Введение

Статья является результатом длительной совместной работы математика и врача и основана на методах медицинской информатики и инженерии знаний, разработанных академиком И.М.Гельфандом и группой его сотрудников-математиков, работавших с талантливыми и любознательными врачами, специализирующимися в самых разных областях медицины [1].

Вопросы, касающиеся здоровья и качества жизни женщин постменопаузального возраста являются крайне важными. Средний возраст наступления естественной менопаузы (ЕМ) у российских женщин по данным разных исследователей – от 48 лет до 51 года [2]. Таким образом, около трети своей жизни среднестатистическая россиянка проводит в состоянии постменопаузы, то есть в периоде жизни, когда репродуктивная система женщины перестает функционировать естественным образом. При этом от женщин, вступивших в этот период, все еще ожидается высокий уровень социальной активности и предполагается, что женщина еще длительное время сохраняет свою трудоспособность, и, в свете новых социальных реалий, ожидается, что это время сохранения трудоспособности будет удлиняться. Скажем несколько слов о терминологии. Менопауза – это дата, от которой начинается отсчет времени, время жизни женщины после наступления менопаузы называется постменопаузальным или просто менопаузальным периодом, или, еще упрощая, может быть использованы термины типа: длительность менопаузы

5 лет, то есть остановка менструального цикла у женщины произошла 5 лет назад.

У женщин с хирургической менопаузой (ХМ), т.е. после гистерэктомии (удаления матки) в репродуктивном возрасте, датой менопаузы считается дата операции, и, таким образом, период постменопаузы, в среднем, начинается раньше и, соответственно длится дольше, чем у женщин с естественной менопаузой.

У женщин с естественной менопаузой ее наличие подтверждается ретроспективно, только после года наблюдения, то есть отсутствием менструации в течение года. Нельзя сказать, что длительность менопаузального периода пациентки 10 или 11 месяцев, пока длительность отсутствия менструации менее года – женщине диагностируется период перименопаузы, то есть менопауза (дата остановки менструального цикла) диагностируется «задним числом». Перименопауза - промежуток времени, предшествующий менопаузе, когда уже наблюдаются клинические проявления перестройки гормональной системы организма женщины, связанной с угасанием продукции гормонов прогестерона и эстрадиола яичниками. Началом клинических проявлений перименопаузы является нарушение регулярности менструального цикла и изменения его характеристик. При исходной дисфункции яичников ориентируются на клинико-лабораторные параметры.

Диагностируется два основных варианта течения перименопаузы: по типу атрезии фолликул и по типу их персистенции. Эти два варианта связаны с тем, каким является ответ организма

на реакцию «стража и регулятора» эндокринной системы – гипофиза, который, по мере угасания функции яичников, начинает продуцировать гормоны, стимулирующие выработку половых стероидов, например фолликуло-стимулирующий гормон (ФСГ), активизирующий выработку эстрадиола.

Если реакция организма на повышение ФСГ слабая и уровень эстрадиола не высок, то мы наблюдаем перименопаузу по типу атрезии фолликул с постепенным затуханием менструального цикла и, у большинства женщин, с появлением и нарастанием так называемого климактерического синдрома, обусловленного эстрогендефицитным состоянием: горячие приливы, повышенная потливость, расстройство сна, ухудшение памяти, снижение работоспособности, головокружения, боли в позвоночнике, суставах, мышцах; повышенная тревожность и нервозность. Не обязательно присутствует весь набор этих неблагоприятных признаков, их сочетания могут быть различными.

Если же реакция эндокринной системы на повышение гипофизом выработки стимулирующих гормонов «успешна», и наблюдается рост уровня эстрадиола на фоне повышения ФСГ вплоть до очень высоких уровней, тогда мы наблюдаем, как промежутки эстрогендефицитного состояния с климактерическим синдромом перемежаются с вроде бы «светлыми» промежутками, когда вдруг исчезают все эти неприятные климактерические состояния. Но, эти, казалось бы, «светлые» промежутки времени могут оказаться опасными не только для здоровья, но и для жизни женщины, так как высокий уровень эстрадиола на фоне низкого уровня прогестерона может привести к гиперплазии эндометрия и маточному кровотечению, требующему экстренного инвазивного вмешательства – выскабливанию эндометрия матки. Пациентки с перименопаузой по типу персистенции фолликул нуждаются в тщательном наблюдении и своевременном лечении препаратами прогестерона (гестагенами), которые формируют псевдомenstrуацию и не допускают развития гиперплазии эндометрия. В результате такого лечения перименопауза по типу персистенции фолликул постепенно трансформируется в перименопаузу по типу атрезии фолликул, иногда на это уходит несколько лет. Препараты ЗГТ в перименопаузе по типу персистенции фолликул не назначаются.

Следует сказать, что сейчас заместительную гормональную терапию (ЗГТ) все чаще стали называть постменопаузальной гормональной терапией (ПГТ), что уже подразумевает, что это терапия, которую не назначают в перименопаузе, а только через год после остановки менструаль-

ной функции, когда уже есть полная уверенность, что ее назначение не приведет к гиперэстрогении. Однако, при очень тяжелом течении климактерического синдрома и перименопаузе по типу атрезии фолликул могут назначаться некоторые препараты ЗГТ при условии регулярного ультразвукового и гормонального обследования.

Перименопауза по типу атрезии фолликул, как правило, при естественном развитии событий, начинается несколько раньше и быстрее переходит в постменопаузу, чем перименопауза по типу персистенции фолликул, которая обычно длится несколько лет.

К моменту диагностирования естественной постменопаузы тяжесть климактерического синдрома достигает своего максимума. При отсутствии лечения, со временем острота ситуации снижается и соответствующие проявления эстрогендефицитного состояния постепенно ослабевают. Временной период жизни женщины, включающий перименопаузу и ту часть постменопаузы, которая протекает на фоне манифестации эстрогендефицитного состояния, называется климаксом, а сами клинические проявления, связанные с этим состоянием – климактерическим синдромом или синдромом менопаузы. Продолжительность этого периода может существенно различаться как по интенсивности проявления, так и по длительности – от нескольких месяцев до 10-12 лет, у большинства женщин он длится от 2 до 5 лет. Примерно 40% женщин с ЕМ тяжело переживают этот период и нуждаются в назначении ЗГТ. Напомним, что от женщины этого возраста (45-55 лет) ожидается высокий уровень социальной активности. На деле мы нередко наблюдаем, что женщины, не получая адекватной медикаментозной коррекции своего состояния, «уходят в болезнь», а соответствующие психоневрологические отклонения могут приводить к осложнениям в отношениях даже с родными и близкими, а не только с социумом в целом.

Нормой наступления естественной менопаузы считается возраст 45-55 лет, в противном случае говорят о ранней (<45 лет) или, соответственно, о поздней (>55 лет) менопаузе. Обычная длительность назначения ЗГТ женщинам с ЕМ – 5-7 лет, препараты не назначаются женщинам (как с ЕМ, так и с ХМ) достигшим 60 лет. Длительное сохранение гормонального фона, соответствующего репродуктивному периоду нежелательно для возрастных женщин, так как считается, что повышается риск развития рака молочных желез. Однако сейчас появляются препараты с пониженным содержанием эстрадиола и прогестерона - 0,5 обычной дозировки, которые в настоящее время назначаются после 2-

3 лет приема обычных препаратов при ЕМ. В последние несколько лет появились препараты mini - с 0,25 обычной дозировки для возрастных женщин.

2. Результаты исследований

2.1. О здоровье женщины в постменопаузе

Эта статья написана по результатам совместной работы врача Рубченко Татьяны Ивановны (гинеколог-эндокринолог, д.м.н.) и математика Лукашенко Светланы Юрьевны (к.ф.м.н.), которая длилась около 15 лет. Работа посвящена изучению состояния здоровья и оптимизации ведения пациенток с хирургической и естественной постменопаузой.

Нами собраны сведения о 745 пациентках: I группа - 216 пациенток с ХМ (после гистерэктомии с придатками); II группа - 153 пациентки после гистерэктомии, с наличием яичниковой ткани (оставлены яичники или их часть); III группа - 376 пациенток с ЕМ.

Пациенткам проводилось исследование гормонов - половых стероидов и тиреотропных гормонов, биохимических параметров крови (в том числе липидного профиля), исследовалась центральная гемодинамика - кровоток в магистральных артериях, проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза и гинекологический осмотр, собраны клинично-анамнестические данные. Определялась минеральная плотность костной ткани (МПКТ), плотность внутренней (трабекулярной) костной ткани 2-4 поясничных позвонков на компьютерном томографе, или(и) исследования суммарной трабекулярной и кортикальной костной ткани 1-4 поясничных позвонков и костной ткани в пояснично-крестцовой области скелета (5 параметров, в том числе и в шейке бедра) методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА).

Данные собраны с помощью разработанной информационной карты и введены в компьютерную базу данных. Анализ данных проводился с использованием оригинального пакета программ, разработанным сотрудником группы И.М.Гельфанда в ИПМ РАН доктором физ.-мат. наук Ю.Б.Котовым, применялись непараметрические методы прикладной статистики, критерии Манна-Уитни и Хи-квадрат, различия считали достоверными при $P < 0,05$.

Части обследуемых пациенток были назначены препараты ЗГТ, части - препараты кальция для лечения остеопороза, часть пациенток не лечилась, но обследовалась, им были даны рекомендации по питанию и оздоровительным процедурам.

У пациенток I группы менопауза - дата операции. У большинства женщин этой группы исходно была сочетанная гинекологическая патология, основные показания к операции: доброкачественные заболевания матки или придатков - миома матки, кисты или кистомы яичников (41% наблюдений, медиана возраста операции 47 лет); эндометриоз (часто тяжелый, с прорастанием в соседние органы) (36%, 44 года); гнойно-воспалительные процессы малого таза (23%, 36 лет). На рис. 1 показана динамика изменения эстрадиола и ФСГ в зависимости от давности операции.

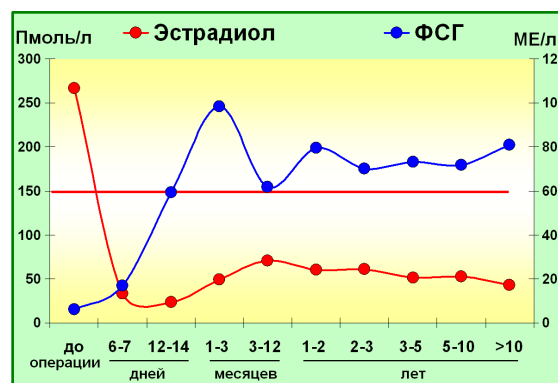


Рис. 1. Уровни эстрадиола и ФСГ у пациенток I группы (без ЗГТ)

Можно сказать, что женщины I группы оказываются в более сложном положении, чем женщины с естественной менопаузой, так как у них полностью удалены яичники. У женщин в состоянии естественной постменопаузы ткань яичников еще длительное время (около 10 лет) продуцирует мужские гормоны, которые на фоне эстрогендефицитного состояния могут конвертироваться в женские. И лишь, примерно, через 10 лет (продолжительность у разных женщин может различаться), когда возможности яичниковой ткани истощаются, женщина вступает в период аденопаузы, полного истощения функции яичников. Женщины I группы после операции сразу же оказываются в состоянии аденопаузы.

Большинство пациенток I группы (более 90%) нуждаются в назначении ЗГТ, однако не все. У некоторых пациенток происходит компенсация гипоестрогенного состояния за счет внутренних резервов, можно предположить, что это происходит за счет активизации выработки андрогенов надпочечниками и активной конверсии андрогенов в эстрогены, в процесс конверсии включена жировая ткань, как депо эстрогенов и андрогенов.

Процесс конверсии имеет место всегда, и при хирургической и при естественной постменопаузе. Крайне редко наблюдаются значения близкие к нулевым, но обычными являются значения

эстрадиола в 2-5 раз ниже нижней границы нормы репродуктивного возраста (150 пмоль/л). Однако и среди пациенток, перенесших полную кастрацию есть пациентки не нуждающиеся в ЗГТ, их менее 10%, но они есть и сама по себе пангистерэктомия в анамнезе не является абсолютным показанием к назначению ЗГТ!

У пациенток II-ой группы при достаточном объеме оставленной яичниковой ткани (более 3,5 см³) довольно быстро восстанавливаются нормальные уровни половых стероидов (рис. 2).

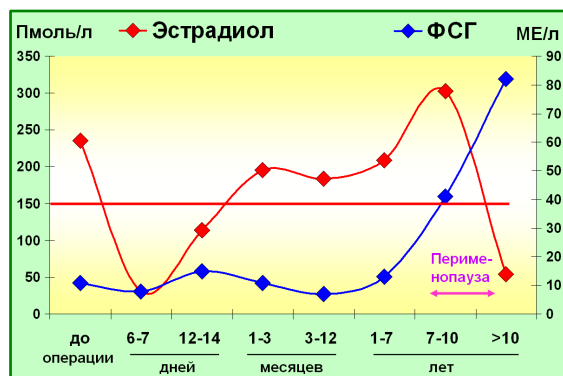


Рис. 2. Динамика содержания эстрадиола и ФСГ в периферической крови у женщин в ближайшее и отдаленное время после гистерэктомии с сохранением яичниковой ткани (медианы параметров)

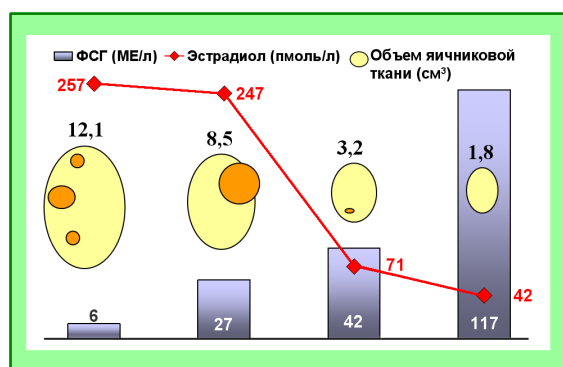


Рис. 3 Соотношение между объемом и структурой яичников и уровнями эстрадиола и ФСГ у женщин II-ой группы (медианы параметров)

В дальнейшем эти пациентки по своему состоянию ничем не отличаются от пациенток не переносивших гистерэктомию, кроме отсутствия менструации. Самым простым способом определения наличия и времени овуляции у этих пациенток является метод измерения ректальной температуры [3]. Во время овуляции температура тела повышается. Зная время овуляции и, таким образом «день цикла», можно провести более точное обследование пациенток, определяя уровни половых стероидов и проводя УЗИ яичников.

Наступление климакса у женщин второй группы, как правило, бывает в соответствии с

возрастом и о нем можно судить по возникающим клиническим проявлениям, а также по состоянию яичников по данным УЗИ (рис. 3). Как правило, в дальнейшем пациентки этой группы приходят к врачу для обследования при появлении приливов и или других климактерических расстройств и наблюдаются также, как и пациентки с естественной постменопаузой [4].

Считается, что при естественной постменопаузе ЗГТ показана примерно 40% женщин, у которых климактерический синдром протекает в тяжелой форме и у которых нет противопоказаний к назначению этих препаратов. Основная задача при назначении ЗГТ – устранение климактерического синдрома, который резко ухудшает качество жизни женщины: горячие приливы, повышенная потливость, расстройство сна, ухудшение памяти, снижение работоспособности, головокружения, боли в позвоночнике, суставах, мышцах, повышенная тревожность и нервозность. Эта задача успешно решается назначением любого из современных препаратов ЗГТ. Однако спектр воздействия ЗГТ на здоровье женщины очень широк. Эти препараты влияют на липидный профиль крови, на параметры центральной гемодинамики, на биохимические показатели крови, на изменение плотности костной ткани, позволяют предотвратить такое грозное осложнение эстрогендефицитного состояния, как быстрое развитие постменопаузального остеопороза (ПО) – разжижения костной ткани до степени высокого риска переломов.

Плотность костной ткани после рождения человека и в процессе его роста увеличивается вплоть до возраста 28-30 лет, затем начинается процесс старения позвоночника и других костных структур и происходит постепенное снижение плотности на протяжении всей жизни, это снижение у женщин ускоряется в период пери- и постменопаузы на фоне дефицита эстрогенов.

Высокая распространенность постменопаузального остеопороза, частота и тяжесть его осложнений, стоимость лечения остеопоротических переломов в нашей стране явно недооценены. Начало развития ПО совпадает с менопаузой, и после 50 лет по данным литературы его выявляют у 30-40% женщин. Последствия его – аатравматичные или малотравматичные переломы позвонков появляются, как правило, после 60 лет, а самые тяжелые осложнения, переломы шейки бедра, еще в более позднем возрасте. Следовательно, между началом развития ПО и его осложнениями проходит несколько лет, дающих возможность диагностики его и лечения, что по тем же литературным данным снижает на 50-60% частоту переломов. Переломы лечат травматологи, а вот уникальную возможность диа-

гнозировать вовремя ПО и применить общепризнанный метод лечения его – ЗГТ, имеют только гинекологи.

Когда врачи стали изучать изменение плотности костной ткани на фоне ЗГТ, то была надежда, что скорость снижения плотности костной ткани замедлится. Оказалось, что эффект лечения превзошел ожидания и у части больных на фоне ЗГТ был отмечен рост плотности костной ткани. В результате этих исследований ЗГТ стали рассматривать и как метод лечения остеопороза, а не только климактерического синдрома.

Однако, после опубликования в 2002 году первых отчетов исследования WHI (Women's Health Initiative - Инициатива во имя здоровья женщин, США), когда было заявлено о связи ЗГТ с повышением риска развития рака молочной железы и отсутствием положительного влияния ЗГТ на сердечно-сосудистую систему. На основании этих публикаций резко снизилось число назначающих и принимающих ЗГТ. При более тщательном анализе этого исследования выяснилось, что назначения ЗГТ в корне противоречило реальной клинической практике [5]. ЗГТ назначали пациенткам 60-70 лет, с большой длительностью постменопаузы (от 5 до 20 лет) и осложнения от приема ЗГТ наблюдались именно у женщин этой возрастной группы. В 2012 году в Дании [6] были опубликованы результаты аналогичного 10-летнего рандомизированного наблюдения за пациентками, которым в первые годы постменопаузы назначалась ЗГТ на 5 лет. В этом исследовании показано как отсутствие отрицательного воздействия ЗГТ на повышение частоты рака груди, так и положительное влияние ЗГТ, такое, например, как снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в два раза, в сравнении с контрольной группой. В результате, в этом же 2012 году, после пересмотра данных ранее проведенных исследований, международные эксперты (в том числе и WHI) заявили, что вероятность развития осложнений на фоне приема препаратов ЗГТ крайне низкая и соответствующим регулирующим структурам следует обновить рекомендации по применению ЗГТ.

Однако эти десять лет оказали крайне негативное влияние на использование ЗГТ в клинической практике во всем мире. В России это время совпало с уходом части производителей ЗГТ с российского рынка, что еще усугубило ситуацию. Сейчас – время реабилитации ЗГТ.

2.2. Изменения плотности костной ткани у пациенток длительно принимавших ЗГТ

Костная система человека примерно на 20% состоит из трабекулярной (губчатой) костной

ткани, а на 80% из кортикальной (компактной). Постменопаузальный остеопороз (ПО), в большей степени связывают со снижением минеральной плотности трабекулярной костной ткани на фоне возникшего дефицита эстрогенов в постменопаузе. Доля трабекулярной ткани в поясничных позвонках L1-L4 оценивается разными авторами от 50 до 66%, в шейке бедра от 25 до 40%, то есть существенно ниже [7].

МПКТ в нашем исследовании определялась методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). При этом методе исследуется суммарная плотность костной ткани – трабекулярной и кортикальной.

Исследовалась динамика значений Т- и Z-критерия среднего значения МПКТ L1-L4, а также шейки бедра (рис. 4)

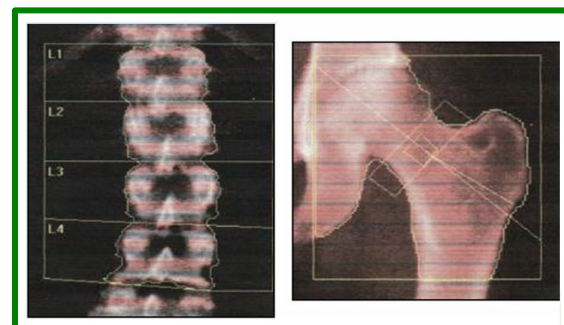


Рис. 4. Локализация исследования МПКТ методом ДРА, поясничные позвонки L1-L4 и шейка бедра.

Исследование проводилось рентгеновским денситометром фирмы «Hologic». Т-критерий – оценивает степень отклонения от пиковой плотности костной ткани (т.е. от МПКТ здоровой 30-летней женщины) в количестве стандартных отклонений. Редкий случай в медицине – МПКТ имеет нормальное распределение! При значении Т-критерия менее $(-2,5)$ диагностируется остеопороз и риск перелома. При значении Т-критерия менее (-1) , но более $(-2,5)$ МПКТ считается сниженной, диагностируется остеопения, но риск перелома не велик. Если Т-критерий >-1 , считаем, что МПКТ не снижена.

Z-критерий оценивает степень отклонения от возрастной нормы, остеопения по Z-критерию диагностируется в диапазоне $(-1, -2)$, остеопороз при значениях (-2) и менее.

Для лечебных целей важнее определение Т-критерия, так как при очень пожилом возрасте нормальное значение Z-критерия (то есть среднее популяционное значение) может оказаться в зоне высокого риска перелома.

В течение 7 лет ЗГТ получала 91 женщина, из них 48 с ЕМ и 43 - с ХМ: первые - комбинированные препараты, циклические или монофазные, вторые, в основном, принимали «чистые»

эстрогены, но нескольким пациенткам, оперированным по поводу распространенного эндометриоза, тоже были назначены комбинированные препараты.

Средний возраст женщин был 47 лет (от 27 до 59, квартили 43-51 лет), длительность менопаузы – 24 месяца (от 0 до 134 месяцев, квартили 12-65 месяцев).

Приведем два клинических наблюдения с довольно характерными изменением МПКТ у пациенток с естественной (рис. 5) и хирургической менопаузой (рис. 6). На рисунках приведена динамика оценки Т- и Z-критерия состояния плотности костной ткани.

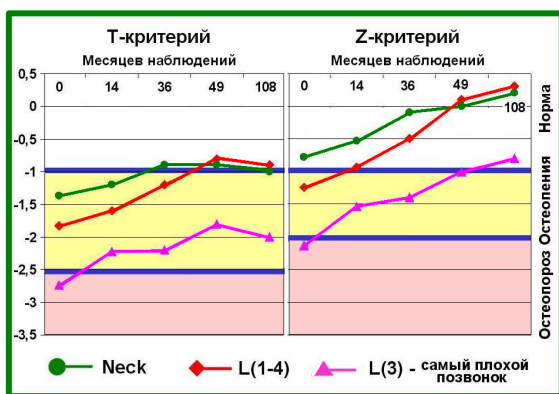


Рис. 5. Пациентка Л, ЕМ, 9 лет наблюдения, Климонорм, последние 5 лет – Фемостон 1/5

Клиническое наблюдение 1. Женщина с ЕМ, наступившей в возрасте 46 лет. Перименопауза протекала по типу персистенции фолликул, назначались гестагены. В 47 лет был назначен препарат Климонорм, восстанавливающий менструальную функцию и профилактирующий развитие гиперплазии эндометрия. После 3-х лет наблюдения назначен монофазный препарат Фемостон 1/5 с уменьшенным содержанием эстрадиола и гестагена. Масса пациентки почти не менялась, оставаясь в диапазоне 82-84 кг. На рис. 5 приведены изменения МПКТ шейки бедра, среднего значения МПКТ по 4-м позвонкам L1-L4 и значения МПКТ в худшем (3-ем) поясничном позвонке L3. У пациентки исходно диагностированы (по Т-критерию) остеопения L1-L4 и шейки бедра, однако при оценке каждого из позвонков выявлен остеопороз 3-го поясничного. По Т-критерию мы видим выход оценки МПКТ L1-L4 после 3 лет и шейки бедра после 4 лет лечения на уровень нижней границы диапазона нормы. В 3-ем поясничном позвонке после года приема ЗГТ наблюдаем выход из опасной зоны остеопороза в диапазон остеопении, где все последующее время оценка и оставалась с небольшой положительной динамикой во времени. Оценивая степень соответствия своим

возрастным нормативам (Z-критерий), мы видим неуклонный рост оценки МПКТ. Для шейки бедра этот рост наблюдается в диапазоне нормы, для L1-L4 - от остеопении к норме, в L3 - от остеопороза к нижней границе своей возрастной нормы.

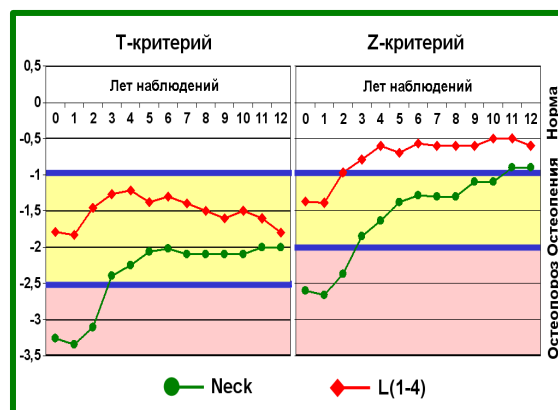


Рис. 6. Пациентка К, ХМ, 13 денситометрий - 12 лет наблюдения, Эстрофем

Клиническое наблюдение 2. Пациентка была прооперирована в возрасте 42 лет, ей была сделана пангистерэктомия (удалены матка и придатки). Женщина имела «субтильное» телосложение, масса тела была в начале наблюдения 44 кг, на протяжении всех 12 лет наблюдения масса тела почти не менялась, колебания были в диапазоне 44-46 кг. Назначенный препарат – эстрофем, содержит эстрадиол и не содержит гестагены. У пациентки исходно диагностированы (и по Т- и по Z-критерию) остеопения в поясничных позвонках и остеопороз шейки бедра. По Т-критерию остеопения в позвонках оставалась на протяжении всех 13 лет наблюдения, а МПКТ шейки бедра уже через 3 года лечения вышла из зоны высокого риска перелома (остеопороза), после пяти лет лечения достигла наилучшего результата и на этом уровне стабилизировалась. Оценивая степень соответствия своим возрастным нормативам (Z-критерий), мы видим, что после трех лет лечения МПКТ позвонков достигла возрастной нормы и оставалась в нормативном диапазоне на протяжении всего времени наблюдения. Возрастная оценка МПКТ шейки бедра улучшалась на протяжении всех 13 лет наблюдения и в результате лечения из зоны остеопороза вышла к нижней границе своей возрастной нормы. Отметим небольшое снижение МПКТ L1-L4 после 4 лет наблюдения. Оно связано с уходом производителя препарата с российского рынка. Женщина отказалась менять препарат, так как прекрасно себя чувствовала, принимая его, и несколько месяцев была без лечения, прежде чем смогла найти возможность принимать его в

дальнейшем.

Мы сравнили влияние длительного приема ЗГТ на состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у пациенток с ее различным исходным уровнем. Важным является изучение влияния МГТ в тех локусах, переломы в которых приводят к инвалидизации пациенток. Исследовалась динамика значений Т-критерия среднего значения МПКТ L1-L4 и шейки бедра (рис. 7).

Остеопороз в L1-L4 выявлен у 34(37,3%) женщин, остеопения у 36(39,6%), нормальная МПКТ была у 21(23,1%) пациенток. Медианы значений Т-критерия до лечения были, соответственно, (-2,65), (-1,69) и (-0,04).

Остеопороз шейки бедра был выявлен у 22 (24,1%) женщин, остеопения у 28 (30,8%), нормальная МПКТ была у 41 (45,1%) пациенток. Медианы значений Т-критерия до лечения были - (-2,75), (-1,85) и (-0,56).

Изменения в L1-L4 и группах с исходной остеопенией и остеопорозом имеют одинаковый характер. В первые 3-4 года лечения мы наблюдаем достоверный рост МПКТ, причем в группе остеопороза уже через год медиана выходит в зону остеопении, то есть выходит из зоны высокого риска переломов.

При более длительном лечении наблюдается тенденция относительного снижения МПКТ. У пациенток с исходной нормальной МПКТ в первые 1-2 года лечения происходит снижение МПКТ, то есть организм «не замечает» лечения, после 2 лет лечения наблюдается тенденция замедления потери костной ткани и стабилизации МПКТ.

В шейке бедра в группе с нормальной МПКТ организм «не замечает» лечения, в группе с исходной остеопенией наблюдается стабилизация значения Т-критерия на протяжении всех 7 лет наблюдения, что можно расценивать как неплохой эффект лечения. В группе с исходным остеопорозом наблюдается постоянный рост МПКТ на фоне лечения, медиана Т-критерия выходит в зону остеопении после 3 лет лечения, наилучшие результаты мы наблюдаем после 7 лет лечения.

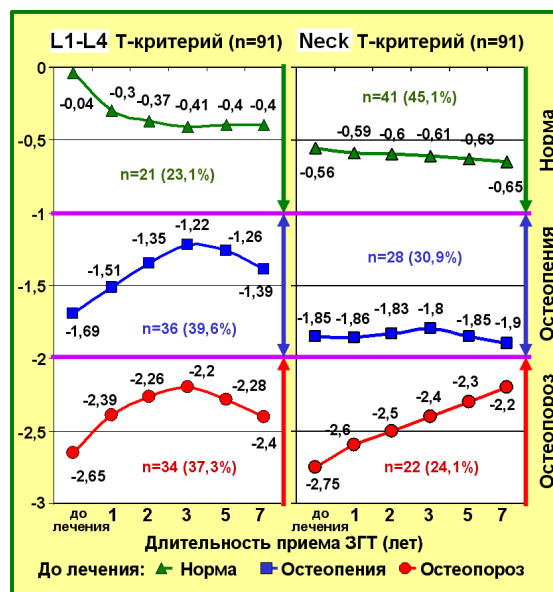


Рис. 7. Изменение Т-критерия МПКТ на фоне ЗГТ в зависимости от ее исходного состояния (до лечения) в позвоночнике и в шейке бедра.

Исследование показало, что чем больше выражено снижение МПКТ, тем эффективнее лечение ПО препаратами ЗГТ. Воздействие ЗГТ на патологические изменения в шейке бедра, которая состоит в основном из кортикальной ткани, носят более «инерционный характер», чем в L1-L4, для достижения хорошего эффекта требуется более длительное время.

Обратим внимание на различие в распределении частоты выявления остеопороза в L1-L4 – 37,3% и в шейке бедра – 24,1%. Соответственно, частота нормальной МПКТ в L1-L4 – 23,1% и в шейке бедра – 45,1%. Эти распределения хорошо согласуются с представлениями о том, что постменопаузальный остеопороз в большей степени является остеопорозом трабекулярной, а не кортикальной костной ткани.

Можно сказать об общей тенденции, которую мы наблюдаем при изучении воздействия ЗГТ на различные параметры, связанные с наличием гипостроении в организме: чем более были выражены неблагоприятные последствия этого состояния, тем более выраженный эффект лечения мы наблюдаем, тем ярче выражена реакция благодарности организма за оказанную ему помощь. Эти тенденции мы наблюдали при изучении кровотока во внутренней сонной артерии [8], при изучении изменений коэффициента атерогенности, характеризующего липидный профиль крови [9] и при изменении МПКТ. У пациенток с исходно нормальным значением параметра организм «не замечает» лечения. При длительном наблюдении мы выявили, что «плохие» параметры улучшаются, но, как правило, не до

«идеальной нормы» а до относительно благоприятных значений – значений «выхода» из зоны опасности для выживания, после этого включаются нормальные механизмы старения и параметры начинают ухудшаться с увеличением возраста, но в несколько более медленном темпе, чем в популяции (коэффициент атерогенности растет, плотность костной ткани снижается в абсолютных значениях, но скорость этого снижения ниже популяционной).

При назначении лечения остеопороза врачом-клиницистом важным является само наличие остеопороза, как системного заболевания, а не его локализация. Итоговое заключение о наличии остеопороза у пациентки делается при его наличии хотя бы в одной из изучаемых локализаций, то есть либо в шейке бедра либо в одном из 4-х поясничных позвонков. К норме относят пациентку у которых МПКТ для всех изучаемых локализаций находится в нормативном диапазоне. Таким образом, считают, что у пациентки остеопения, если у нее ни в одной из локализаций не выявлен остеопороз, но хотя бы в одной локализации имеется остеопения.

Мы исследовали изменения общих оценочных заключений о состоянии минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на фоне длительного приема ЗГТ по Т-критерию (рис. 8) и Z-критерию (рис. 9).

По Т-критерию мы наблюдаем устойчивый рост частоты остеопении с 50,5 % до 78,6% (достоверно), в основном за счет снижения частоты остеопороза, который был выявлен у 39,6% женщин, через 3-5 лет лечения его частота - 16,7%-17,6%, после 7 лет - 21,4%, а также за счет плавного уменьшения частоты нормальной МПКТ с 9,9% до 0.

Анализ Z-критерия показал, что частота соответствия своей возрастной норме после 3-5 лет лечения увеличилось с 25,3% до 50,1-47,1% (достоверно) в основном за счет снижения частоты остеопороза по Z-критерию.

И по Т-критерию, и по Z-критерию распределения состояния МПКТ после 7 лет лечения хуже, чем после 3-5 лет лечения. Тем не менее, эти распределения более благоприятны, чем те, которые мы наблюдали перед назначением ЗГТ. Так, частота остеопороза по Т-критерию снизилась с 39,6% до 21,4%, а частота соответствия популяционной норме (норма по Z-критерию) увеличилась с 25,3% до 35,7%.

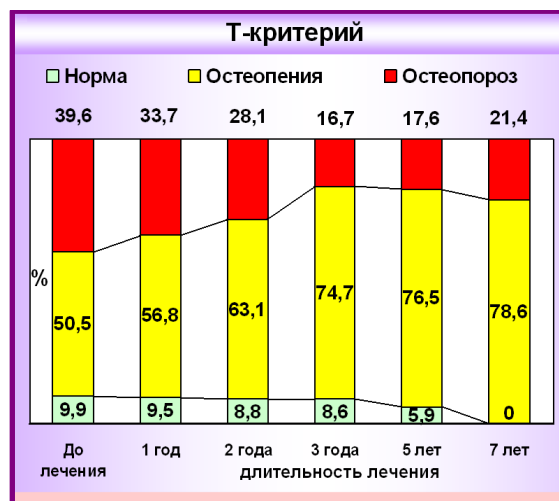


Рис. 8. Динамика частоты (%) остеопороза и остеопении в исследуемой области (ДРА, Т-критерий) на фоне лечения ЗГТ (итоговое заключение)

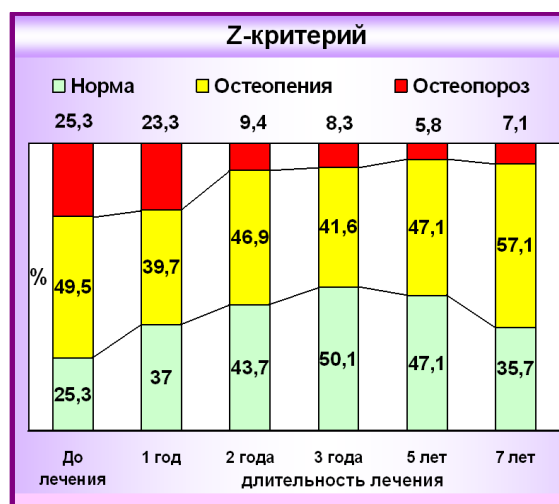


Рис. 9. Динамика частоты (%) остеопороза и остеопении в исследуемой области (ДРА, Z-критерий) на фоне лечения ЗГТ (итоговое заключение)

Публикация выполнена в рамках государственного задания ФГУ ФНЦ НИИСИ РАН «Проведение фундаментальных научных исследований (47 ГП)» по теме № FNEF-2022-0007 «Развитие методов математического моделирования распределённых систем и соответствующих методов вычисления. 0580-2022-0007»

3. Заключение

Решение о назначении ЗГТ должно приниматься строго индивидуально на основе комплексного клинико-лабораторного обследования пациентки.

Наилучший результат воздействия ЗГТ на МПКТ мы наблюдаем после 3-5 лет лечения. По Т-критерию частота ПО, основного фактора риска переломов, снижается с 39,6% до 16,7-

17,6% (достоверно). Частота остеопении увеличилась за счет повышения МПКТ у пациенток с исходным ПО и уменьшения МПКТ у женщин с исходно нормальной МПКТ, но снижение МПКТ у женщин с исходно нормальной МПКТ не явля-

ется результатом неэффективности ЗГТ. Нормальная МПКТ на фоне терапии климактерического синдрома половыми стероидами не повышается. Из этого следует, что профилактику остеопороза при нормальной МПКТ проводить не надо.

Hormone Replacement Therapy and Health of Postmenopausal Women

S.Yu.Lukashenko, T.I.Roubtchenko

Abstract. Data on 745 patients with natural and surgical postmenopause has been analyzed. An effect of hormone replacement therapy (HRT) on women's health is discussed. For a group of 91 patients who took HRT for 7 years, the dynamics of bone mineral density (BMD) of the femoral neck and lumbar vertebrae was studied by the method of dual-energy X-ray absorptiometry (DRA). The nature of changes in BMD against the background of HRT intake was studied depending on its initial state as well as the dynamics of the evaluation conclusion about the presence of osteoporosis and osteopenia in the patient. The study allows us to conclude that HRT "naturally" slows down the aging of bone tissue in problematic areas for at least 7 years and should be a basis in the treatment of postmenopausal osteoporosis.

Keywords: data analysis, medical informatics, statistical testing of hypothesis, menopause, postmenopause, hormone replacement therapy, bone mineral density, osteoporosis, osteopenia, densitometry

Литература

1. Гельфанд И.М., Розенфельд Б.И., Шифрин М.А. Очерки о совместной работе математиков и врачей. Москва, Наука, 1989, 279 с.
2. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Москва, МИА, 1998, 214 с.
3. Кватер Е.И., Гормональная диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии, Москва, Медицина, 1967, 359 с.
4. Рубченко Т.И., Лукашенко С.Ю. Функция яичников после гистерэктомии. «Проблемы репродукции». 2002, Том 8, № 1, 6-11
5. James H. Clark, Critique of Women's Health Initiative Studies (2002-2006) Nucl Recept Signal. 2006; 4: e023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1630688/>.
6. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial. BMJ 2012. <http://www.bmj.com>
7. Волков А.А., Белосельский Н.Н., Прибытков Ю.Н. Абсорбциометрическая оценка некоторых количественных и качественных характеристик костной ткани при снижении минеральной плотности кости. «Остеопороз и остеопатии». 2015, том 18, № 2, 3-5.
8. Рубченко Т.И., Лукашенко С.Ю., Допплерографические показатели кровотока во внутренней сонной артерии у женщин в постменопаузе и влияние на эти показатели заместительной гормональной терапии. «Проблемы репродукции». 2006, Том 12, № 4, 98-103.
9. Рубченко Т.И., Лукашенко С.Ю., Влияние заместительной гормональной терапии на уровни атерогенных фракций липидов в крови постменопаузальных женщин. Материалы XVIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя», Москва, 27-29 сентября 2017, 140.