

# МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ И СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ОВАРИЭКТОМИИ

Т.В. МИТРОХИНА<sup>1\*</sup>, С.В. ЮРЕНЕВА<sup>2</sup>, Е.Ю. МАЙЧУК<sup>3</sup>, С.Ю. КУЗНЕЦОВ<sup>4</sup>, И.В. ВОЕВОДИНА<sup>5</sup>, С.В. МОИСЕЕНКО<sup>6</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития РФ, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, соискатель кафедры на звание доктора медицинских наук, кандидат медицинских наук;

<sup>2</sup> ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук;

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития РФ, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, - заведующий кафедрой, профессор, доктор медицинских наук;

<sup>4</sup> ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ, научный сотрудник, кандидат медицинских наук;

<sup>5</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет», кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, доцент кафедры, кандидат медицинских наук;

<sup>6</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития РФ, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ассистент кафедры, кандидат медицинских наук

Атеросклероз и остеопороз входят в четверку основных хронических заболеваний XXI века (помимо онкологических заболеваний и сахарного диабета), уносящих жизни и приводящих к инвалидизации населения, что делает их социально значимыми для государства и системы здравоохранения большинства стран мира. Уровень эстрогенов чрезвычайно важен для формирования и поддержания костной массы у женщин. Резкое снижение уровня эстрогенов после билатеральной овариэктомии играет роль пускового фактора в развитии комплекса нарушений со стороны костной ткани и сердечно-сосудистой системы. Патогенетически оправданным подходом к коррекции эстроген-дефицитных состояний является использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Для изучения влияния ЗГТ на состояние сердечно-сосудистой системы и МПК были обследованы 50 женщин с хирургической менопаузой, получавших ЗГТ, группа наблюдалась на протяжении более чем 10-летнего периода. Изучены антропометрические показатели и биохимические параметры (холестерин крови и его фракции, глюкоза крови натощак). Также были выполнены и проанализированы – доплерография магистральных сосудов головы и шеи и скорость пульсовой волны. Для исследования МПК применялась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА), исследование выполнялось дважды – в ранний период после выполнения операции (в течение первого года) и более чем через 10 лет. Анализ состояния сердечно-сосудистой системы и МПК продемонстрировал более выраженные атеросклеротические изменения сосудов и большее снижение МПК у пациенток, прервавших прием ЗГТ. Выраженность атеросклеротического процесса и уровень МПК зависел от приема ЗГТ.

**Ключевые слова:** хирургическая менопауза, атеросклероз, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, заместительная гормональная терапия (ЗГТ).



Атеросклероз и остеопороз входят в четверку основных хронических заболеваний XXI века (помимо онкологических заболеваний и сахарного диабета), уносящих жизни и приводящих к инвалидизации населения, что делает их социально значимыми для государства и системы здравоохранения большинства стран мира [1,2,3].

Уровень эстрогенов чрезвычайно важен для формирования и поддержания костной массы у женщин [2,3]. Эстрогены стимулируют выработку остеопротегерина (OPG), который взаимодействует с лигандом активатора рецептора ядерного фактора каппа-бетта (RANKL) и препятствует образованию активных остеокластов. При снижении уровня эстрогенов уменьшается выработка OPG и ускоряется процесс резорбции кости [19].

Резкое снижение уровня эстрогенов после билатеральной овариэктомии играет роль пускового фактора в развитии комплекса нарушений со стороны костной ткани и сердечно-сосудистой системы [4,5]. Уровень биологически активного эстрогена — 17-бета-эстрадиола (E2) может снижаться до минимальных значений уже в первые дни после операции [6]. Наибольшие потери минеральной плотности костной ткани (МПК) отмечаются в первый год после операции (быстрая фаза), в последующие годы интенсивность костной резорбции несколько снижается (медленная фаза), но длится всю оставшуюся жизнь женщины [2,3,7].

Гипоэстрогения приводит к патогенетическим изменениям, способствующим раннему развитию атеросклероза в результате:

- нарушения липидного спектра крови в сторону повышения концентрации атерогенных фракций липидов и снижения фракций липопротеидов высокой плотности;
- усиления агрегации липопротеидов низкой плотности на интиме сосудов и агрегации тромбоцитов;
- пролиферации гладкомышечных клеток сосудов в ответ на повреждение, усиления выработки коллагена и эластина;
- уменьшения выработки гладкомышечного простаглана [8,9].

Патогенетически оправданным подходом к коррекции эстроген-дефицитных состояний является использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [6,10]. Эстрогены (в составе ЗГТ) обладают широким спектром доказанных благоприятных метаболических и сосудистых эффектов: они улучшают показатели липидного спектра, снижают темпы развития атеросклеротических процессов [11,12,20]. По данным различных исследований, на фоне ЗГТ нормализуется процесс костного метаболизма: происходит торможение костной резорбции, что является профилактикой потерь костной ткани уже в первые годы после оперативного вмешательства [2,3]. ЗГТ является эффективным средством, снижающим риск переломов позвоночника и шейки бедра при длительном (не менее 3–5 лет) использовании [21].

По данным исследований последних лет, в развитии атеросклеротического процесса и остеопороза одну из ведущих ролей играет нарушение баланса цитокинов, в том числе в

\* tatianna-mitrokhina@yandex.ru

системе RANK-RANKL-OPG [22,23]. Ускоренное развитие атеросклеротического изменения сосудов и остеопороза у женщин с хирургической менопаузой после двусторонней овариэктомии позволяет представить данную категорию пациенток как универсальную модель по изучению роли ЗГТ в развитии атеросклероза и остеопороза.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 50 пациенток с хирургической менопаузой после двусторонней овариэктомии с гистерэктомией, проведенной более 10 лет назад. Операция была выполнена в связи с доброкачественными образованиями матки и придатков, наружно-внутренним генитальным эндометриозом. Пациенткам назначалась индивидуальная, подобранная гинекологом ЗГТ.

Обследование костной ткани пациенткам было проведено дважды — в раннем послеоперационном периоде, до назначения ЗГТ, и через  $13,1 \pm 3,1$  лет после операции. Использовалась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) с расчетом минеральной плотности костной ткани (МПК) в абсолютных единицах ( $\text{г}/\text{см}^2$ ) и в стандартных отклонениях (SD). Исследование проводилось с помощью прибора «Lunar prodigy» (фирмы «Lunar» США) Scanner ID: DF -13113, Spina Phantom ID:11897 в отделении гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» Минздравсоцразвития РФ им. академика В.И.Кулакова.

Получены показатели МПК в абсолютных единицах ( $\text{г}/\text{см}^2$ ) — в областях скелета:

— на уровне поясничного отдела позвоночника ( $\text{BMD L}_2\text{—L}_4$ );

— в области шейки бедра ( $\text{BMD Neck}$ );

— в проксимальном отделе бедренной кости в целом ( $\text{BMD Total}$ ).

Для оценки измерений МПК используются два критерия — T и Z. По T-критерию МПК сравнивают с нормой, соответствующей пику костной массы, т.е. с 30–35 годами, по Z-критерию — сравнивают со среднестатистической нормой для того же возраста, что и возраст пациента. Результат выражают в стандартных квадратичных отклонениях (SD) от референтной нормы. Рассчитывались T-критерии для поясничного отдела позвоночника ( $\text{T L}_2\text{—L}_4$ ), для шейки бедра ( $\text{T Neck}$ ), для проксимального отдела бедренной кости в целом ( $\text{T Total}$ ). Показатели МПК по T-критерию оценивались согласно международным стандартам:

— соответствует норме при T-критерии до -1 SD;

— соответствует остеопении — при T-критерии в пределах от -1 до -2,5 SD;

— соответствует остеопорозу, если T-критерий снижен более чем на — 2,5 SD.

Для оценки динамики МПК при наблюдении использовались абсолютные единицы ( $\text{г}/\text{см}^2$ ) в исследованных областях скелета. При установлении диагноза остеопороза (после овариэктомии) использовался T-критерий.

Для оценки состояния сосудов через  $13,1 \pm 3,1$  лет после операции всем пациенткам были проведены исследования доклинических маркеров атеросклероза следующими методами:

1) Ультразвуковое доплерографическое исследование магистральных сосудов головы (УЗДГ МАГ) на УЗИ-аппарате «General Electrics Vivid 3» (Япония), а именно общих, наружных и внутренних сонных артерий на экстракраниальном уровне с двух сторон. Критериями атеросклеротических изменений сосудистой стенки считали увеличение толщины комплекса интима-медиа от 0,9 мм и более, а также наличие неравномерного утолщения, извитости и выявление атеросклеротических бляшек;

2) Измерение скорости пульсовой волны (СПВ) с помощью доплеровского датчика на приборе Pulse Trace PWV

(Micro Medical, United Kingdom). Использовались три отведения стандартной электрокардиограммы и датчик с частотой 4 МГц, позволяющий получить сигнал от сонной и бедренной артерий. Нормальными показателями СПВ считали результаты до 12 м/сек, СПВ  $\geq 12$  м/сек оценивали как патологические.

Эти исследования проводилось в ГКБ № 14 им. В. Г. Короленко на кафедре госпитальной терапии № 1 МГМСУ. Все пациентки подписали информированное согласие на проведение исследования.

### Статистический анализ

Полученные значения обрабатывали с использованием пакета программ STATISTICA 5.0 (StatSoft Inc, США). Основной целью обработки был поиск значимости отличий полученных значений средних величин для разных групп пациенток. Достоверность отличий значений средних оценивали t-тестом с заданным уровнем значимости 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток на момент проведения операции составил  $39,4 \pm 5,2$  лет, а на момент исследования —  $51,5 \pm 3,085$  года.

41 женщина (82%) перенесла двустороннюю овариэктомию с субтотальной гистерэктомией и 9 женщин (18%) — с тотальной гистерэктомией. В связи с удалением матки всем женщинам назначалась заместительная гормональная терапия эстрогенами (ЭГТ). В зависимости от результатов гинекологического обследования и объема операции гинекологом-эндокринологом индивидуально назначалась ЭГТ в стандартных дозах:

— 17-b-эстрадиол (микроионизированный) 2 мг в сутки (перорально) или

— 17-b-эстрадиол 50 мкг в день (накожный пластырь 1 раз в неделю), либо

— 0,1% эстрадиол гемигидрат -1,0 грамм в день (трансдермально — накожный гель).

Перед началом ЭГТ и ежегодно в процессе лечения помимо гинекологического обследования проводились маммография, УЗИ органов малого таза, исследование свертывающей системы крови.

К моменту повторного обследования продолжали прием ЭГТ 18 женщин (36,2%). Пациентки, впоследствии отказавшиеся от ЭГТ, принимали данную терапию в среднем —  $8,5 \pm 2,05$  лет. Прекратили прием ЭГТ 13,9% пациенток в связи с: увеличением веса — 4,1%, аллергическими реакциями — 1,8%, снижением приверженности — 3,7%, появлением отрицательной динамики по данным маммографического исследования в виде фиброза — 2,4%, холелитиазом — 1,9%.

Остальные пациентки (49,9%) прекратили прием ЭГТ по согласованию с гинекологом в связи с достижением возраста естественной менопаузы. Всего не принимали ЭГТ ко времени повторного обследования 63,8% пациенток.

Поскольку до настоящего времени ведутся дискуссии по оптимальной длительности приема ЭГТ, влиянию длительной ЭГТ на развитие остеопоротических и атеросклеротических процессов, нами было проведено изучение динамики МПК и исследованы показатели ранних маркеров атеросклероза у женщин в зависимости от наличия ЭГТ на момент повторного исследования.

### Результаты МПК

Для сравнения результатов динамики МПК в отдаленный период после операции с исходными данными все женщины основной группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия ЭГТ ко времени повторного исследования: продолжающие прием ЭГТ и отменившие ЭГТ. Результаты МПК представлены в табл. 1.

Таблица 1.

## Динамика МПК у обследованных женщин

Показатели МПК (г/см <sup>2</sup> ); Т и Z-критерии (SD)	(n=50) исходные данные		(n=50) данные через 10 лет	
	Продолжающие ЭГТ (n=18) M ± δ	Отменившие ЭГТ (n=32) M ± δ	Продолжающие ЭГТ (n=18) M ± δ	Отменившие ЭГТ (n=32) M ± δ
МПК L <sub>2</sub> —L <sub>4</sub>	1,163±0,151	1,158±0,173	1,114±0,231*	0,004±0,195**
МПК Neck	0,960±0,150	0,913±0,114	0,930±0,129	0,862±0,121
МПК Total	0,991±0,158	0,930±0,396	0,977±0,162	0,844±0,402
T L <sub>2</sub> —L <sub>4</sub>	-0,305±1,260	-0,216±1,339	-0,286±1,469*	-1,020±1,373**
T L <sub>2</sub> —L <sub>4</sub>	-0,276±0,275	-0,106±0,937	-0,196±0,173*	-1,007±0,475**
T Neck	-0,216±1,148	-0,507±0,966	-0,476±0,972	-0,936±0,906
Z Neck	-0,202±1,060	-0,317±0,978	-0,321±0,092	-0,751±0,704
Z Total	0,011±1,249	0,028±0,991	-0,035±1,114	-0,448±1,012
Z Total	0,002±1,161	0,008±0,078	-0,022±0,863	-0,221±0,714

\* отличия у подгруппы, отменивших ЭГТ в сравнении с их исходными данными ( $p < 0,05$ ).

\*\*отличия у подгруппы, отменивших ЭГТ в сравнении с их исходными данными ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2.

## Остеопоретические изменения в зависимости от приёма ЭГТ

МПК по Т-критерию	(n=50) исходные данные		Всего (n=50)	(n=50) данные через 10 лет		Всего (n=50)
	Продолжают ЭГТ (n=18)	Отменили ЭГТ (n=32)		Продолжают ЭГТ (n=18)	Отменили ЭГТ (n=32)	
Норма от +2,5 до -1	11 (61,2%)	20 (62,5%)	31 (62%)	9 (50%)	11 (34,4%)	21 (42%)
Остеопения от -1,0 до -2,5	7 (38,8%)	9 (28,2%)	16 (32%)	7 (38,8)	14 (43,8%)	20 (40%)
Остеопороз от -2,5 и ниже	0 (0%)	3 (9,3%)	3 (6%)	2 (11,2%)	7 (21,9%)	9 (18%)

Для оценки динамики МПК за время наблюдения после операции использовались абсолютные единицы (в г/см<sup>2</sup>). Было выявлено, что у продолжавших прием ЭГТ, уровень МПК в области поясничных позвонков несколько снизился, но в сравнении с исходными данными достоверных различий не было выявлено. Существенно ниже были показатели МПК в области поясничного отдела позвоночника в отдаленный период после операции в подгруппе отменивших ЭГТ, в сравнении с их исходными данными ( $p < 0,005$ ). Показатели МПК в шейке бедра и в проксимальном отделе бедренной кости в целом с течением времени хирургической менопаузы снижались как у женщин, продолжающих прием ЭГТ, так и у прекративших терапию женщин, но без значимых различий. У всех обследованных женщин за время хирургической менопаузы отмечено снижение МПК (в абсолютных и в относительных единицах) во всех исследованных областях скелета, но в области поясничного отдела позвоночника снижение имеет достоверно значимую разницу с исходными данными, что было неблагоприятным фактором в отношении дальнейшего прогноза переломов.

Для установления диагноза остеопороза или остеопении использовался Т-критерий. Результаты представлены в табл. 2.

При анализе динамики МПК (по Т-критерию) за 10-летний период хирургической менопаузы выявлено, что в подгруппе женщин, продолжающих принимать ЭГТ, развитие остеопороза наблюдалось лишь у 1 пациентки, имевшей начальные данные в раннем послеоперационном периоде, соответствовавшие остеопении. У 2 пациенток этой под-

группы, имевших изначально нормальные показатели по Т-критерию, выявлено развитие остеопении при повторном исследовании. Всего ухудшение показателей по Т-критерию выявлено у 3 женщин (11,2% от продолжающих прием ЭГТ и 4% от всей группы обследованных женщин).

Тогда как в подгруппе женщин, отменивших ЭГТ, у 11 женщин отмечено снижение показателя по Т-критерию (34,4% от отменивших ЭГТ, 22% от всей группы обследованных женщин). В 4 случаях в подгруппе женщин, отменивших ЭГТ, в дальнейшем развился остеопороз (12,5% от группы отменивших, 8% от всей обследованной группы), и в 6 случаях — остеопения (18,8% от подгруппы отменивших, 12% от всей обследованной группы женщин).

Важно отметить, что переломов за время наблюдения не было в группе обследованных пациенток ни в одном случае, как у продолжающих прием ЭГТ, так и у отменивших терапию.

В табл. 3 представлены данные об антропометрических показателях обследованных пациенток.

Выявлены достоверные различия в уровне индекса массы тела (ИМТ) и объёма талии (ОТ) у пациенток при нормальных показателях МПК с антропометрическими данными пациенток при наличии остеопенического синдрома ( $p < 0,05$ ). Хотя при анализе средних показателей антропометрических данных по подгруппам достоверного различия между показателями у отменивших и продолжающих прием ЭГТ женщин не было выявлено (см. табл. 4).

## Изменения биохимических показателей крови

Проведено исследование биохимических показателей крови, при котором исходные данные в обеих группах не имели значимых различий. За время наблюдения после билатеральной овариоэктомии у женщин, получавших ЭГТ и у отменивших лечение ко времени повторного исследования, отмечены достоверные различия с исходными данными по показателям: ХС ЛПНП, соотношения ХС ЛПНП к ХС ЛПВП, С-реактивного белка (СРБ). Показатели липидов были достоверно выше как у женщин, продолжающих ЭГТ: ХС ЛПНП=3,4±0,43 против 2,52±0,09 ммоль/л через 10 лет, и ХС ЛПНП/ ХС ЛПВП=1,99±0,43 против 1,58±0,83 через 10 лет; так и у женщин, отменивших данную терапию: ХС ЛПНП=3,6±0,62 против 2,45±1,01 ммоль/л через 10 лет, и ХС ЛПНП/ ХС ЛПВП=2,39±0,51 против 1,49±0,72 ммоль/л через 10 лет. Выявлен некоторый прирост значений ХС ЛПВП за время хирургической менопаузы, но без достоверного различия с исходными данными. Снижение СРБ в обеих подгруппах в сравнении с исходными данными может быть следствием противовоспалительного эффекта имевшейся терапии эстрогенами.

## Результаты СПВ и УЗДГ МАГ

Нами был проведен анализ результатов по уровню доклинических маркеров атеросклероза: СПВ и толщине КИМ (по данным УЗДГ) у пациенток, продолжающих прием ЭГТ и отменивших ЭГТ (табл. 5).

**Таблица 3.**  
Динамика антропометрических показателей (индекс массы тела и объем талии) у пациенток с различной степенью изменений МПК

МПК по Т-критерию	(n=50) исходные данные		Всего n=50	(n=50) данные через 10 лет		Всего n=50
	ИМТ (г/см <sup>2</sup> ) M ± δ	ОТ (см) M ± δ		ИМТ (г/см <sup>2</sup> ) M ± δ	ОТ (см) M ± δ	
Норма	30,89±4,644*	91,69±10,601*	31 (62%)	29,83±4,756**	87,31±9,090	21 (42%)
Остеопения	24,68±3,111	79,01±10,198	16 (32%)	28,26±5,536	85,26±15,358	20 (40%)
Остеопороз	24,71±4,822	81,01±11,311	3 (6%)	26,93±3,777	82,88±10,067	9 (18%)

\* — достоверность различия между подгруппами с нормальными значениями МПК и при остеопоретических изменениях при исходном исследовании ( $p < 0,05$ );

\*\* — достоверность различия между подгруппами с нормальными значениями МПК и при остеопоретических изменениях при исследовании через 10 лет ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 4.**  
Антропометрические показатели

Показатель	(n=50) исходные данные		(n=50) данные через 10 лет	
	Продолжающие ЭГТ (n=18) M ± δ	Отменившие ЭГТ (n=32) M ± δ	Продолжающие ЭГТ (n=18) M ± δ	Отменившие ЭГТ (n=32) M ± δ
ИМТ средний, кг/м <sup>2</sup>	26,4±3,9	27,3±4,6	27,8±4,1	28,3±5,6
Избыточная масса тела, %	22,2	21,8	22,2	21,8
Абдоминальное ожирение, %	22,2	21,8	33,3	31,3
ОТ средний, см.	83,7±11,7	84,0±10,4	84,4±9,44	85,7±11,9
ОТ/ОБ среднее	0,77±0,06	0,76±0,07	0,80±0,05	0,77±0,06

**Таблица 5.**  
Доклинические маркеры атеросклероза через 10 лет после двусторонней овариэктомии у обследованных женщин (n=50)

Показатели (единицы измерения)	Продолжающие ЭГТ (n=18) M ± δ	Отменившие ЭГТ (n=32) M ± δ
СПВ (м/сек)	11,184±5,634	11,486±5,064
КИМ ОСА ср, (Мм)	0,872±0,149	0,925±0,086
Извитость (в % от группы)	2,2%	18,2%*
Бляшки (в % от группы)	0	0
Неравномерное утолщение (в % от группы)	0	2%

\* — достоверность различия между подгруппами ( $p < 0,05$ )

С течением времени после оперативного лечения на фоне первично назначенной ЭГТ у женщин с хирургической менопаузой достоверных различий в уровне ранних маркеров атеросклероза между женщинами, прекратившими ЭГТ и продолжающими прием ЭГТ не выявлено. Средние значения, полученные в обеих подгруппах, по результатам СПВ соответствовали норме. Средний по подгруппам результат толщины КИМ ОСА в подгруппе женщин, прервавших ЭГТ, несколько превышал норму в отличие от данных подгруппы продолжающих прием ЭГТ, но без достоверной отличий.

Таким образом, имелась тенденция к большей выраженности атеросклеротических изменений сосудов как по результатам СПВ, так и по толщине КИМ у женщин, прервавших ЭГТ, хотя и без достоверного различия.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данные исследований свидетельствуют, что риск остеопороза значительно повышен у женщин с хирургической менопаузой [4,5,6,7], при этом использование заместительной ЭГТ ассоциируется с более высоким уровнем МПК [19,21]. В нашем исследовании МПК за время существования ХМ снижалась у пациенток, но достоверные различия с исходными (в ближайший послеоперационный период) были только в поясничном отделе позвоночника и только у пациенток, отменивших ЭГТ. Это подтвердило положение о том, что с течением хирургической менопаузы потери МПК происходят неравномерно в различных частях скелета [2], а также свидетельствовало о защитной роли ЭГТ по сохранению МПК. За время существования ХМ ни у одной из наблюдавшихся нами пациенток, как продолжающих прием ЭГТ, так и отменивших, не возникло переломов, что также подтверждает защитную роль ЭГТ при длительном приеме данной терапии.

В национальных клинических рекомендациях и по данным исследований выявлено, высокие уровни ХС ЛПНП и низкие уровни ХС ЛПВП являются двумя важнейшими детерминантами высокого риска развития атеросклероза [13,14,15]. Результаты нашего исследования показали некоторый прирост показателей ХС ЛПНП у женщин основной группы за время существования хирургической менопаузы, но средние показатели у всей группы (как у продолжающих прием ЭГТ, так и у отменивших терапию) не выходили за рамки рекомендуемых нормальных значений. Важно отметить, что у обследованных нами оперированных женщин за длительный период существования хирургической менопаузы не произошло снижения ХС ЛПВП, несмотря на возникший дефицит эстрогенов. Получены достоверные различия в уровне соотношений ЛПНП/ЛПВП у продолжавших и отменивших ЭГТ, были в пользу продолжавших прием ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о «протективной» роли терапии эстрогенами в отношении сохранения оптимального соотношения липидного спектра крови.

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что у женщин, принимающих ЭГТ, снижается частота сердечно-сосудистых заболеваний — приблизительно на 50%. [16,24,25]. В литературе имеются сведения, что при анализе 8 исследований, включающих 31197 пациентов, было выявлено: различие ТИМ в 0,1 мм ассоциировано с увеличением риска развития инфаркта миокарда — с 10% до 15%, и риска развития инсульта — с 13% до 18% [13]. Есть сведения о связи между показателем СПВ с заболеваниями коронарных артерий и с толщиной комплекса интима-медиа [26]. Менее выраженное утолщение интимы артерий после ее повреждения у женщин связано с первичным ингибирующим эффектом эстрогенов на толщину сосудистой стенки [17]. Было установлено, что у молодых женщин после овариэктомии риск ИБС повышается в 2–3 раза в сравнении с их ровесницами с интактными яичниками [18,23]. Этот риск снижается при своевременном назначении заместительной гормональной терапии [6,10,21]. При проведении эпидемио-

логических исследований выделяют группу женщин, когда-либо получавших заместительную гормональную терапию, ряд авторов считает единственным фактором, предотвращающим развитие ИБС у женщин в постменопаузе, проведенную ранее терапию эстрогенами [8,9]. По данным некоторых исследователей, у женщин, проводящих ЭГТ во время обследования, кардиопротективный эффект выше, чем у принимавших ее в прошлом [10].

В нашем исследовании назначение ЭГТ женщинам с хирургической менопаузой способствовало снижению развития атеросклеротического процесса и значимо замедляло развитие остеопороза во всех исследованных отделах скелета, с достоверной разницей — в поясничном отделе позвоночника. Изменения уровня доклинических маркеров атеросклероза и более выраженное снижение МПК у женщин, отменивших ЭГТ, позволяют полагать, что выраженность атеросклеротического поражения сосудов и потеря МПК зависят от наличия или отсутствия ЭГТ ко времени проведения исследования.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительный прием заместительной гормональной терапии эстрогенами способствует сохранению костной ткани у женщин с хирургической менопаузой. При отмене заместительной терапии защитный эффект прекращается. Многолетний прием эстрогенов способствует предотвращению раннего развития атеросклероза — выявлены нормальные показатели доклинических маркеров атеросклероза в отдаленном периоде хирургической менопаузы (по результатам исследования скорости пульсовой волны и толщины комплекса интима-медиа) у получавших заместительную терапию женщин, прерывание лечения нивелирует защитный эффект ЭГТ.

### SUMMARY

*Osteoporosis and atherosclerosis are the most socially significant chronic non-infectious diseases. This is due to their high prevalence and medical, social and economic consequences from osteoporotic bone fractures and myocardial infarction and stroke as a result of cardiovascular diseases (CVD). The level of estrogen is essential for the formation and maintenance of bone mass in women. The sharp decline in estrogen levels after bilateral ovariectomy plays the role of trigger factor in the development of complex disorders of the bone and the cardiovascular system. Pathogenetically justified approach to the correction of the estrogen-deficient states is the use of hormone replacement therapy (HRT). To study the effect of HRT on the cardiovascular system and bone mineral density (BMD) we examined 50 women with surgical menopause which received HRT for more than a 10-year period. We studied the anthropometric and biochemical parameters (blood cholesterol and its fractions, fasting blood glucose), performed Doppler ultrasonography of head and neck vessels with measurement of pulse velocity, dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) for BMD estimation. Examination was carried out twice - in the early period after the operation (the first year) and after 10 years. Analysis of the cardio-vascular system and the BMD has demonstrated more severe atherosclerotic vascular changes and a greater decrease in BMD in patients who discontinued use of HRT. The severity of atherosclerosis and the level of the BMD were dependent on HRT use.*

**Key words:** surgical menopause, atherosclerosis, osteoporosis, cardiovascular diseases, hormone replacement therapy, HRT.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипникова И.А., Оганов Р.Г. Остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом у женщин постменопаузального периода: общность поведенческих и социальных факторов риска. // Остеопороз и остеопатии. 2009; 2: 5—9.
2. Боневоленская Л.И. Остеопороз — актуальная проблема медицины. Остеопороз и остеопатии. 1998; 1: 4—7.
3. Руководство по остеопорозу. (Под ред. Л.И. Боневоленской.) М.: Бином. Лаборатория знаний. 2003; 523.

4. Ващук А.В. Хирургическое выключение функции яичников и риск развития ишемической болезни сердца. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000; 1—22.

5. Покуль Л.В., Порханова Н.В. Клинический прогноз остеопороза у женщин в состоянии постовариоэктомии. Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — №1. — с.92—96.

6. Юренева С.В. Хирургическая менопауза в репродуктивном возрасте (патогенетические механизмы, особенности клиники, диагностика, лечение): Дисс. ... докт. мед. наук — М., 2004. — 306 с.

7. Кулаков В.И., Юренева С.В., Майчук Е.Ю. Постовариоэктомический синдром. Клиническая лекция. М.: Орион корпорейшн. 2003; 15.

8. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: МИА. 2002; 53—64.

9. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: МИА. 2009; 475—495.

10. Рябцева И.Т., Шаповалова К.А. Заместительная гормональная терапия при синдроме постовариоэктомии. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2000. №2: 92—94.

11. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: Консенсус российских кардиологов и гинекологов. Consilium medicum 2008; 10(6): 4—19.

12. Сметник В.П. Эффекты половых гормонов, их дефицита и заместительной гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему. Медицина климактерия. Ярославль: Литера. — 2006. — С.438—451.

13. Национальные клинические рекомендации. Под ред. Р.Г.Оганова. М.: Полиция-полиграф. 2009; 33.

14. Сметник В.П. Эффекты половых гормонов, их дефицита и заместительной гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему. // Медицина климактерия под. ред. В.П. Сметник. Ярославль: Литера. — 2006. — С.438—451.

15. Кузнецова И. В. Влияние препаратов половых стероидных гормонов на углеводный и липидный обмен. Consilium medicum. 2005, Том 7, №9. С.797—801.

16. Соболева Г.Н. Кардиоваскулярные эффекты заместительной гормональной терапии у женщин в период менопаузы — что доказано? Русский медицинский журнал. 2006, том 14, №10. С.767—770.

17. Торес Мартин. Артериальное давление и артериальная ригидность в 21 веке. Материалы симпозиума «Новые возможности оценки артериальной ригидности — раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний», XIV Российской национальной конгресс «Человек и лекарство», Москва, 2007; С.8—14.

18. Сметник В.П. О Российском конгрессе по гинекологической эндокринологии и менопаузе. // Consilium medicum. 2005, Том 6, №12. С.952—955.

19. Riggs B. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. J.Clin. Invest. 2000; 106: 120—126.

20. Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. /Women's Health 2006; 15:35—44.

21. Castelo-Branco C., Figueras F., Sanjuan A. et al. Long-term compliance with estrogen replacement therapy in surgical postmenopausal women: benefits to bone and analysis of factors associated with discontinuation. Menopause: The J. of the North Am. Menop. Soc. 1999; 6(4):307—311.

22. Jilka R.L. Cytokines, bone remodeling and estrogen deficiency: a 1998 update. Bone. 1998; 23: 75—81.

23. Salpefer SR, Walsh JME. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. Gen. Intern. Med. 2006. 21. 363—366.

24. Grodstein F., Manson J., Stampfer M. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in Nurses Health Study. Ann. Intern. Med. 2001, 135. 1—8.

25. Lokkegaard E, Jovanovic I, Heitmann BL. et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. // Maturitas 2006; 53:226—33.

26. Özkaya E., Cakir E., Okuyan E. et al. Comparison of the effects of surgical and natural menopause on carotid intima media thickness, osteoporosis, and homocysteine levels. Menopause. 2011 Jan; 18(1):73—6.