

Прогнозирование эффективности менопаузальной гормональной терапии в коррекции постменопаузальных остеопоротических изменений

И.С.Захаров[✉], Г.И.Колпинский, Г.А.Ушакова

ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России.
650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А

В работе представлена модель прогнозирования остеопротективной эффективности препаратов менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на основании комплексной оценки минеральной плотности и метаболической активности костной ткани. Выявлена положительная корреляция между показателями коэффициента дифференциального накопления, представляющего соотношение между стандартизированными показателями накопления поясничных позвонков и шейки бедренной кости и приростом минеральной плотности кости (МПК) поясничных позвонков (L₂-L₄) при использовании МГТ. Определена обратная связь между первоначальным уровнем МПК и ее приростом на фоне 12 мес применения МГТ. Созданная прогностическая модель позволит более обоснованно назначать эстрогенсодержащие препараты МГТ, что будет способствовать повышению эффективности коррекции постменопаузальных остеопоротических изменений и снижению побочных эффектов, связанных с использованием данной группы препаратов.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, минеральная плотность кости, менопаузальная гормональная терапия, прогнозирование.

[✉]isza@mail.ru

Для цитирования: Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А. Прогнозирование эффективности менопаузальной гормональной терапии в коррекции постменопаузальных остеопоротических изменений. Гинекология. 2015; 17 (4): 16–18.

Predicting the effectiveness of hormone replacement therapy in postmenopausal osteoporotic changes correction

ISZakharov[✉], GIKolpinskiy, GAUsbakova

Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation.
650056, Russian Federation, Kemerovo, ul. Vorosbilova, d. 22a

The paper presents a model for predicting the protective efficacy of hormone replacement therapy (HRT) on the basis of a comprehensive evaluation of mineral density and metabolic activity of bone tissue. A positive correlation between the ratio of the differential rates of accumulation, representing the ratio between the standardized rates of accumulation of the lumbar vertebrae and femoral neck, and increase bone mineral density (BMD) of the lumbar vertebrae (L₂-L₄) using HRT. Determined inverse relationship between the initial level of the BMD and its growth against the backdrop of 12 months of use of HRT drugs. Established predictive model will allow a reasonably prescribe HRT that will enhance the efficiency of correction postmenopausal osteoporotic changes and reduce the side effects associated with the use of this group of drugs.

Key words: postmenopausal osteoporosis, bone mineral density, hormone replacement therapy, prognosis.

[✉]isza@mail.ru

For citation: Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Usbakova G.A. Predicting the effectiveness of hormone replacement therapy in postmenopausal osteoporotic changes correction. Gynecology. 2015; 17 (4): 16–18.

В патогенезе постменопаузального остеопороза ведущее место занимает снижение уровня эстрогенов. В связи с гипоэстрогенией уменьшается активность остеобластов, что приводит к смещению баланса между костеобразованием и резорбцией костной ткани в сторону последней. F.Allbright один из первых продемонстрировал эстрогензависимость постменопаузального остеопороза [1], что дало толчок активному применению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с целью коррекции остеопоротических изменений у женщин. Согласно существующим публикациям использование эстрогенсодержащих препаратов способствует статистически значимому увеличению минеральной плотности кости (МПК) [2]. При этом рост МПК в разных зонах скелета имеет неравномерный характер. По данным разных исследований, прирост МПК поясничных позвонков при применении МГТ женщинами в постменопаузе более заметен, составляет до 5–6% в год по сравнению с приростом МПК в шейке бедренной кости и костях предплечья [3]. Вероятно, это связано с преобладанием метаболически более активной трабекулярной (губчатой) костной ткани в телах позвонков, в то время как в шейке бедра и костях предплечья доминирует кортикальная (компактная) костная ткань – в метаболическом аспекте более инертная.

Несмотря на доказанную эффективность МГТ, всегда существует настороженность в отношении побочных эффектов эстрогенсодержащих препаратов [4]. Также заслужи-

вают внимания пациентки, имеющие определенную резистентность к остеопротективному воздействию МГТ. В связи с этим представляет актуальность вопрос прогнозирования эффективности и как следствие – обоснованности назначения препаратов МГТ.

Состояние костного метаболизма косвенно характеризует ряд биохимических маркеров [5], однако их чувствительность является невысокой. В литературе существуют публикации, посвященные изучению обменных процессов, происходящих в костной ткани на основании оценки способности к накоплению радиофармпрепаратов (РФП). Известно, что фосфорсодержащие РФП способны к взаимодействию с гидроксипатитом кальция [6]. В свою очередь, активность взаимодействия указанных соединений связана с интенсивностью обменных процессов, происходящих в кости. В настоящее время с целью исследования метаболизма костной ткани применяются фосфорсодержащие РФП, меченные ^{99m}Tc.

Метаболические изменения в кости имеют неоднородный характер – в губчатой костной ткани обменные процессы более активны по сравнению с компактной. В связи с тем, что течение постменопаузального остеопороза сопряжено с нарушением костного метаболизма, представляет научный и практический интерес изучение обмена, происходящего в кости путем оценки фиксации РФП. Также является актуальной оценка результативности применения препаратов МГТ в зависимости от метаболической активности и МПК, что позволит осуществлять прогноз для про-

водимой терапии эстрогенсодержащими препаратами с целью коррекции постменопаузальных остеопоротических изменений.

Цель исследования – прогнозирование остеопротективной эффективности препаратов МГТ на основании комплексной оценки минеральной плотности и метаболической активности костной ткани.

Материал и методы исследования

Представленная работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава Российской Федерации от 19.06.2003 г. №266, и была одобрена этическим комитетом ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России.

Изначально в исследование были включены 29 женщин постменопаузального периода, которым проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) поясничных позвонков (зона интереса L₂–L₄). Оценка МПК осуществлялась костным денситометром Lunar-DPX-NT (GE Healthcare). Наряду с рентгеновской остеоденситометрией пациенткам проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) с использованием РФП ^{99m}Tc-технефор системой Discovery NM/CT 670 (GE Healthcare). На основании полученных данных ОЭКТ вычислялся коэффициент дифференциального накопления (КДН), который представляет соотношение между стандартизированными показателями накопления поясничных позвонков и шейки бедренной кости.

Критериями включения стали: возраст 50–60 лет, отсутствие переломов позвонков и бедренной кости, согласие на проведение исследования. Критерии исключения: переломы (в том числе в анамнезе) указанных локализаций, заболевания и прием лекарственных препаратов, приводящих к формированию вторичного остеопороза, отказ от исследования. Женщинам, составившим группу исследования, учитывая наступление менопаузы, был рекомендован прием эстрогенсодержащих препаратов МГТ. В качестве МГТ использовался препарат, содержащий 17β-эстрадиол в дозировке 1 мг/сут. Перед применением гормональных препаратов тщательно собирался анамнез для исключения противопоказаний к назначению МГТ. Наряду с приемом МГТ проводилась базовая терапия препаратами кальция 1000 мг и витамина D₃ 400 МЕ/сут. Пять женщин отказались от дальнейшего участия в исследовании, не объясняя причин. Повторная оценка МПК в указанных ранее зонах скелета осуществлялась через 12 мес после начала приема гормональной терапии. Изучение эффективности применения МГТ проводилось на основании изменения МПК, что выражалось в процентах.

Для статистической обработки использовалась программа StatSoft Statistica 6.1. Нормальность распределения показателей оценивалась критерием Шапиро–Уилка. Количественные показатели при нормальном распределении описывались с использованием средних арифметических значений (M) и их стандартных отклонений (SD); при отсутствии гауссова распределения – медианы и квартилей. Сила связи между МПК и КДН определялась корреляционным методом с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Разработка прогностической модели проводилась на основании множественного линейного регрессионного анализа с оценкой критерия детерминации (R²) [7]. При проверке статистических гипо-

тез критический уровень значимости принимался равным 0,05 (p=0,05).

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациенток, первоначально включенных в исследование, составил 55,1±2,4 года; средние значения массы тела – 70,28±8,8 кг, индекса массы тела – 27,7±3,7.

До начала приема МГТ всем была проведена остеоденситометрия. Среднее значение абсолютных показателей МПК кости 24 женщин, оставшихся в исследовании, составило 0,925±0,119 г/см²; среднее значение T-критерия (T-score) было -2,3±1,0.

Медиана КДН составила 1,94±0,57. Результаты КДН можно объяснить разницей метаболической активности в позвонках и шейке бедренной кости. Костная ткань тела позвонка на 38–40% представлена трабекулярной тканью, в то время как шейка бедренной кости на 75% состоит из кортикальной ткани [8]. В связи с особенностью структуры изучаемых отделов скелета метаболизм в костной ткани тел позвонков происходит более активно, что отражается на способности к накоплению РФП. Таким образом, показатель КДН косвенно оценивает разницу обменных процессов между трабекулярной и кортикальной костной тканью.

При проведении повторного остеоденситометрического исследования спустя 12 мес после начала приема МГТ медиана прироста МПК L₂–L₄ составила 6,05% (4,25–6,75). Результаты изменения МПК представлены в табл. 1.

Обнаружена статистически значимая корреляция между показателями КДН РФП, изначальной МПК (L₂–L₄) и процентом прироста МПК в поясничных позвонках, произошедшим на фоне 12-месячного курса приема препаратов МГТ (табл. 2).

На основании полученных результатов была составлена прогностическая модель эффективности МГТ в коррекции постменопаузальных остеопоротических изменений.

При создании модели применялось регрессивное уравнение:

$$y = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n,$$

где y – зависимая переменная; a – константа; b_i – коэффициенты регрессии; X_i – независимые переменные.

В качестве зависимой переменной (результативного признака, или отклика) был выбран процент прироста МПК в течение 12 мес. Независимыми переменными (предикторами) стали:

- X₁ – уровень МПК при проведении первой остеоденситометрии, выраженный в виде T-критерия;
- X₂ – КДН, измеренный до начала курса МГТ.

Регрессионный анализ для поясничных позвонков (L₂–L₄) показал определенные результаты (табл. 3).

На основании рассчитанных коэффициентов регрессии было создано уравнение, позволяющее прогнозировать процент прироста МПК (L₂–L₄) в течение 12 мес на фоне приема МГТ:

$$y(L_2-L_4) = -3,34 + (-1,14 \times X_1) + (2,81 \times X_2).$$

Для созданной модели скорректированный (нормированный) коэффициент детерминации (скорректированный R²) составил 0,57, т.е. в созданном уравнении регрессии результат (y) на 57% обусловлен влиянием первоначально оцененных показателей МПК и КДН. Необходимо отметить, что данная прогностическая модель эффективна

Показатель	До проведения курса МГТ	Спустя 12 мес приема МГТ	Прирост МПК, %
T-критерий (T-score)	-2,3±1,0	-2,16±0,9	6,05 (4,25–6,75)

	МПК (L ₂ –L ₄)	КДН
Прирост МПК (L ₂ –L ₄) на фоне 12-месячного приема препаратов МГТ	-0,53 (p=0,007)	0,67 (p=0,001)

Таблица 3. Статистические показатели регрессионного анализа

Предикторы	Показатели регрессии		
	Коэффициент регрессии, b	Стандартная ошибка коэффициента регрессии	Уровень значимости, p
Константа	-3,34	1,59	0,04
МПК (L ₂ -L ₄)	-1,14	0,37	0,006
КДН	2,81	0,76	0,001

лишь при показателях МПК, находящихся ниже нормальных значений, т.е. при Т-критерии -1 и ниже.

Ключевой составляющей оценки регрессионной модели является гипотеза о независимости ее ошибок (отсутствии автокорреляции). В случае если данные имеют свойство автокорреляции, качество созданной регрессионной модели подвергается сомнению. Наличие автокорреляции остатков исследуется с помощью критерия Дарбина-Уотсона (d), который в данном случае составил 1,62. Показатель сериальной корреляции для сформированной модели равен 0,075. При оценке созданной модели предсказанные значения зависимой переменной незначительно отличались от исходных – средние показатели остатков были равны нулю. Приведенные статистические данные свидетельствуют о достаточно высоком качестве созданной модели.

Клинический случай

Женщине 52 лет планируется проведение МГТ. При измерении МПК Т-критерий (L₂-L₄) составил -2,7; КДН, измеренный до начала курса МГТ, равен 1,8. В результате использования созданной модели вероятный прогностический прирост МПК в течение 12 мес приема препарата МГТ, содержащего 17β-эстрадиол в дозировке 1 мг/сут, составит 4,8%.

Выводы

1. В представленном исследовании установлена положительная корреляция между показателями КДН и приростом МПК поясничных позвонков (L₂-L₄) при использовании МГТ.

2. Определена обратная связь между первоначальным уровнем МПК поясничных позвонков (L₂-L₄) и его приростом на фоне 12 мес применения препаратов МГТ.

3. Разработанная модель, основанная на множественном линейном регрессионном анализе, позволяет проводить прогнозирование эффективности применения МГТ в коррекции постменопаузальных остеопоротических изменений.

4. Использование созданной прогностической модели позволит более обоснованно назначать эстрогенсодержащие препараты, что будет способствовать повышению эффективности коррекции постменопаузальных остеопоротических изменений и снижению побочных эффектов, связанных с использованием МГТ.

Литература/References

1. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1941; 116: 2465–74.
2. North American Menopause Society. Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: 2010 Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17 (1): 25–54.
3. Wells G, Tugwell P, Shea B et al. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Rev* 2002; 23 (4): 529–39.
4. Медицина климактерия. Под ред. В.П.Сметник. Ярославль: Литера, 2006. / *Meditsina klimakteriia. Pod red. V.P.Smetnik. Iaroslavl: Litera, 2006. [in Russian]*
5. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Биохимические маркеры в диагностике нарушений ремоделирования костной ткани при остеопорозе. *Вестн. Авиценны. 2013; (4): 119–23.* / *Zakharov IS, Kolpinskiy GI, Ushakova GA, Vavin G.V. Biokhicheskie markery v diagnostike narushenii remodelirovaniia kostnoi tkani pri osteoporozе. Vestn. Avitsenny. 2013; (4): 119–23. [in Russian]*
6. Kanis D. ^{99m}Tc-MDP accumulation mechanisms in bone. *Oral Surg. Oral Med Oral Patbol* 1993; 75 (2): 239–46.
7. Халафян А.А. Математическая статистика с элементами теории вероятностей для медиков и биологов. М.: Бинум, 2010. / *Khalafian AA. Matematicheskaiia statistika s elementami teorii veroiatnostei dlia medikov i biologov. M.: Binom, 2010. [in Russian]*
8. Свешников А.А., Астапенков Д.С. Пороговые величины минеральной плотности костей скелета и частота переломов. *Гений Ортопедии. 2010; (2): 85–90.* / *Sveshnikov AA, Astapenkov D.S. Porogovye velichiny mineral'noi plotnosti kostei skeleta i chastota perelomov. Genii Ortopedii. 2010; (2): 85–90. [in Russian]*

Сведения об авторах

Захаров Игорь Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: isza@mail.ru

Колпинский Глеб Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ГБОУ ВПО КемГМА

Ушакова Галина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО КемГМА