

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ПОСТМЕНОПАУЗЫ – ИССЛЕДОВАНИЕ WHI – РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

О.М.Лесняк

Уральская Государственная медицинская академия, Екатеринбург

Ограничение потребления жиров, включение в рацион достаточного количества овощей и фруктов, зерновых, а также адекватное потребление кальция и витамина D традиционно считаются важными составляющими здорового образа жизни, способствующего снижению риска хронических заболеваний. Рекомендации по модификации питания либо дополнительному приему отдельных ингредиентов людьми старше 50 лет или имеющими факторы риска заболеваний содержатся практически во всех документах. В 1991 г. Национальные институты здоровья США (National Institutes of Health, NIH) начали крупномасштабную программу по изучению факторов, влияющих на возникновение и течение наиболее серьезных заболеваний женщин, находящихся в периоде постменопаузы — рака молочной железы, рака толстой кишки, остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — основанную на длительном наблюдении в рандомизированном испытании более чем 100 000 пациенток — WHI (Women's Health Initiative — Инициатива женского здоровья).

Очень важным представляется тот факт, что в WHI изучают не избранные группы женщин (например, с риском той или иной патологии), а общую популяцию женщин в постменопаузе. Это позволяет отрабатывать технологии профилактики и экстраполировать их на всех женщин данного возраста. В 2006 г. опубликована часть результатов WHI, что оживило интерес к проблеме модификации питания. Эти результаты достойны пристального внимания, поскольку WHI — обширное исследование. На фоне ситуации, когда большинство рекомендаций по здоровому образу жизни базируется на непрямых доказательствах, правильная интерпретация полученных результатов испытания имеет особую важность.

В плацебо-контролируемом испытании [1] 36282 женщины в постменопаузе (50–79 лет) были рандомизированы на прием 1000 мг кальция в виде карбоната и 400 МЕ витамина D₃ или плацебо. Средний период наблюдения составил 7 лет. Продемонстрировано, что прием кальция и витамина D₃ предотвращает снижение минеральной плотности бедренной кости. Влияние на риск переломов требует отдельного комментария. На первый взгляд, риск переломов под влиянием приема кальция и витамина D₃ снижался незначительно: для шейки бедра отношение опасностей (ОО, hazard ratio) составило 0,88 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,72 до 1,08, для клинически манифестного перелома позвонка ОО=0,90 (95% ДИ от 0,74 до 1,10), для всех переломов ОО=0,96 (95% ДИ от 0,91 до 1,02). Однако при детальном анализе выявлена подгруппа, в которой риск переломов бедренной кости при приеме кальция и витамина D₃ снижался на 29%. Этой подгруппой оказались участницы, соблюдавшие рекомендации по приему кальция и витамина D₃. Один из результатов исследования: участницы недоста-

точно последовательно выполняли предписанные профилактические меры, только 59% участниц в данном исследовании приняли за время испытания более 80% доз. К сожалению, авторы не делают вывода о необходимости уделять внимание регулярному приему кальция и витамина D₃.

Реальное число переломов, как в группе активного лечения, так и в контрольной группе оказалось почти в 2 раза меньше, чем предполагалось при планировании исследования. Это, естественно, снизило статистическую мощность исследования. Кроме того, пациентки обеих групп получали достаточно кальция и витамина D₃ с пищей. Участницам не возбранялось самостоятельно принимать добавки кальция и витамина D. Уровень ежедневного потребления кальция на момент рандомизации составлял 1100–1200 мг. Данная особенность дизайна исследования, с одной стороны, обусловила малые различия частоты переломов в группе активного лечения и в контрольной группе, и, с другой стороны, позволила продемонстрировать положительное влияние кальция и витамина D₃ на снижение риска переломов в подгруппе, соблюдавшей рекомендации врача.

Видимо, самостоятельным приемом кальция и витамина D₃ можно объяснить позитивную динамику, несмотря на то, что доза витамина D₃ (400 МЕ) в данном исследовании была ниже рекомендованной (800 МЕ). Когда планировалось данное исследование, доза 400 МЕ считалась оправданной. Лишь позже, в 2005 г. опубликован мета-анализ [2], основанный на 7 РКИ. Он показал, что эффективность витамина D в профилактике переломов напрямую зависит от дозы: при дозе витамина D 400 МЕ риск перелома не снижался, а при приеме 700–800 МЕ витамина D отмечено статистически значимое снижение риска перелома бедра [относительный риск (ОР) 0,74 при 95% ДИ от 0,61 до 0,88] и любого внепозвоночного перелома (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,68 до 0,87). Это же соображение — о недостаточности дозы витамина D — можно высказать и в отношении профилактики рака прямой кишки [8].

Интересно, что от дозы витамина D₃ зависит и частота падений у пожилых людей. В систематических обзорах, не учитывавших различия в дозах, риск падений не снижался [3], а при изучении дозы 800 МЕ в сутки обнаружено статистически значимое снижение (на 35%) [4, 5]. Таким образом, из исследования следует, что для снижения риска переломов кальций и витамин D₃ следует принимать не только регулярно, но и в адекватных дозах.

Еще одной из особенностей исследования было то, что более половины женщин основной и контрольной групп принимали гормональную заместительную терапию, которая, как показали предыдущие публикации результатов WHI, способствует профилактике перелома шейки бедра. Соответственно, при отсутствии гормонотерапии отличие

риска переломов при приеме препаратов кальция и витамина D₃ и плацебо может быть более выраженным.

Таким образом, главный вывод из результатов WHI — препараты кальция и витамина D₃ необходимо назначать по показаниям, обращая особое внимание на постоянный прием рекомендуемой дозы. Они показаны как монотерапия людям с дефицитом кальция или витамина D₃ и другими факторами риска остеопороза. При уже развившемся остеопорозе, при остеопорозе с переломами препараты кальция и витамина D₃ показаны в составе комплексной терапии с антирезорбтивными и анаболическими средствами.

Другая часть исследований, проведенных в рамках WHI, была посвящена влиянию диеты с низким содержанием жира на частоту развития рака молочной железы и рака прямой кишки [6—8]. В открытое рандомизированное испытание включили 19 541 женщину в возрасте от 50 до 79 лет; участницы в течение 8 лет должны были придерживаться питания с ограничением жиров и увеличением потребления овощей и фруктов (до 5 порций в день) и зерновых (до 6 порций в день). Контрольную группу составили 29 294 женщины, которые продолжали питаться так, как питались до включения в исследование. Анализ показал отсутствие разницы между этими двумя группами в частоте инвазивного рака молочной железы (ОО=0,91 при 95% ДИ от 0,83 до 1,01) и инвазивного рака толстой кишки (ОО=1,08 при 95% ДИ от 0,90 до 1,29). Частота развития ишемической болезни сердца и инсультов также изучалась в данном исследовании, хотя это не было основной целью. Она не различалась в группе вмешательства и контроле (ОО=0,98 при 95% ДИ от 0,92 до 1,05). Таким образом, как и в случае с добавками кальция и витамина D, получены результаты, не подтверждающие гипотезу об эффективности исследуемых вмешательств. Попробуем также поближе рассмотреть результаты исследования.

Прежде всего, складывается впечатление, что рекомендованные изменения питания были выполнены участницами исследования не в полном объеме. Так, потребление зерновых на самом деле не увеличилось. Более важно то, что одна из главных целей модификации питания,

снижение массы тела, практически не была достигнута: группа вмешательства снизила вес всего на 400 г больше, чем группа сравнения, и индекс массы тела оставался выше нормальных значений. Артериальное давление также не было ниже в основной группе по сравнению с контрольной. С другой стороны, в контрольной группе характер питания был хорошим, и ее участницы по своему усмотрению, естественно, стремились правильно питаться. «Правильно» в годы проведения этого исследования и означало — больше фруктов и овощей, меньше жира.

Применительно к инсульту, видимо, серьезных изменений от проводимых модификаций питания не следовало ожидать, поскольку для снижения риска инсульта рекомендуется, в первую очередь, снижение потребления соли. Более того, согласно современным рекомендациям по питанию, для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний необходимо обращать внимание на уменьшение потребления насыщенных жирных кислот (должны составлять менее 10% калорий). А в данном исследовании снизилось потребление всех кислот: насыщенных, полиненасыщенных и мононенасыщенных.

Данные исследования вновь возвращают нас к обсуждению важности соблюдения пациентом рекомендаций: мало рекомендовать пациенту изменить питание, важно, выполняет ли он эти рекомендации. Как бы то ни было, в том виде, в котором проводилась модификация диеты, она была неэффективна в отношении предупреждения рака и сердечно-сосудистых заболеваний. Было бы непостижимым легкомыслием переносить результаты данного исследования без ограничения на все популяции. Можно полагать, что в популяциях с менее полноценным питанием эти же вмешательства будут эффективны. Наверное, это было бы слишком простое универсальное решение — больше есть овощей и фруктов и ограничить жиры для того, чтобы защититься от рака или сердечно-сосудистых заболеваний. Можно предположить, что эффект был бы больше при использовании одновременно других профилактических вмешательств (ограничение соли, увеличение физической нагрузки, снижение массы тела и т.д.), но это предположение требует проверки. Когда она будет проведена, будет ли проведена вообще?

Литература

1. Jackson R.D., LaCroix A.Z., Gass M. et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669—83.
2. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B., Giovannucci E. et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:2257—64.
3. Gillespie L.D., Gillespie W.J., Robertson M.S. et al. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database of Systematic Reviews and the Cochrane Musculoskeletal Injuries Group trials register*, Update 14.07.2003.
4. Bischoff-Ferrari H., Dawson-Hughes B., Willett W.C. et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291:1999—06.
5. Bischoff-Ferrari H.A., Orav E.J., Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Int Med* 2006; 166: 424—30 (реферат см. стр. 40).
6. Prentice R.L., Caan B., Chlebowski R.T. et al. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Invasive Breast Cancer. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 629—42.
7. Howard B.V., Van Horn L., Hsia J., et al. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Cardiovascular Disease. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295: 655—66.
8. Beresford S.A.A., Johnson K.C., Ritenbaugh C., et al. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Colorectal Cancer. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295: 643—54.