

МЕНОПАУЗА И ОСТЕОПОРОЗ



В.В. ПОВОРОЗНЮК

д.мед.н., профессор,
руководитель отдела
клинической физиологии
и патологии опорно-
двигательного аппарата
Института геронтологии
НАМН Украины



Н.В. ГРИГОРЬЕВА

д.мед.н., главный научный
сотрудник отдела клинической
физиологии и патологии
опорно-двигательного аппарата
Института геронтологии
НАМН Украины

В связи со значительным старением населения во всем мире и увеличением в популяции женщин в постменопаузальном периоде проблема остеопороза остается чрезвычайно актуальной. По прогнозам ВОЗ, к 2015 г. 46% женского населения, живущего на планете, будет находиться в возрасте старше 45 лет. Согласно данным Госкомстата Украины, на 1 января 2011 г. из 24,6 млн украинских женщин более половины – переходного и постменопаузального возраста: 9,8 млн – старше 50 лет, 6,2 млн – старше 60. Современная женщина проводит треть своей жизни в постменопаузе – периоде, сопровождающемся значительным снижением качества жизни за счет развития широкого спектра вегетососудистых, психоневротических, урогенитальных нарушений, сердечно-сосудистой патологии и заболеваний костно-мышечной системы (в частности остеопороза).

Остеопороз поражает от трети до половины всех женщин, находящихся в постменопаузе (Riggs B.L., Melton L., 1986; Kanis J.A., 2000; Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., 2004). В большинстве случаев первыми клиническими проявлениями остеопороза являются его грозные осложнения – низкоэнергетические, малотравматичные переломы. В связи с этим в литературе появилось определение заболевания как «тихой», «безмолвной» эпидемии. Почти у каждой женщины после 65 лет случается как минимум один перелом костей (Kanis J.A., 2004), а риск последующих переломов при наличии их в анамнезе резко возрастает. Приблизительно 750 тыс. новых вертебральных переломов регистрируется в США ежегодно среди людей старше 50 лет (Melton L.J., Thamer M., Ray N.F. et al., 1997), и у четверти из них в течение жизни возникает по крайней мере еще один перелом тела позвонка (Jones G., White C., Nguyen T. et al., 1996). Переломы бедренной кости приводят к снижению средней продолжительности жизни на 12-15%. Летальность среди больных с остеопоротическими переломами проксимального отдела бедренной кости в первые 6 мес составляет 20%, около 50% пациентов не могут передвигаться без посторонней помощи, а треть – теряет способность к самообслуживанию (Поворознюк В.В., Форосенко В.С., 2009). В последние десятилетия темпы роста заболевания повышаются как в Украине, так и во всем мире. Если в 1990 г. в мире было зарегистрировано 1 млн 66 тыс. переломов бедренной кости вследствие остеопороза, то, по мнению экспертов, в 2050 г. этот показатель достигнет примерно 6,5 млн.

О роли эстрогенного дефицита в нарушении метаболизма костной ткани и развитии остеопороза стало известно сравнительно недавно.

Так, Fuller Albright (1941) обратил внимание на тот факт, что при отсутствии любых метаболических заболеваний костной ткани остеопороз часто возникает у женщин в постменопаузальном периоде, особенно после ранней или искусственно вызванной менопаузы. Впоследствии эти данные были подтверждены многочисленными исследованиями как в эксперименте (Garcia-Moreno C. et al., 1995; Jerome C.P. et al., 1999; Omi N. et al., 2004; Hornby S.B. et al., 2007; Boyce R.W. et al., 2009), так и в клинике (Lindsay R., 1996; Нагорная В.Ф., Григорьева Н.В., 1998; Поворознюк В.В., Татарчук Т.Ф., 1999; Поворознюк В.В., Борис О.В., 2002; van Der Voort D.J. et al., 2003; Shuster L.T. et al., 2007; Gallagher J.C., 2007, 2008; Banks E. et al., 2009; Francucci C.M. et al., 2010). В настоящее время роль половых гормонов в патогенезе остеопороза несомненна. Последний развивается чрезвычайно редко при сохраненной функции гонад и, наоборот, типичен для гипогонадизма как женского, так и мужского.

В настоящее время выделяют различные клинические состояния, сопровождающиеся дефицитом эстрогенов и нарушениями структурно-функционального состояния костной ткани. Они могут быть связаны как с нарушением синтеза половых гормонов яичниками (менопауза естественная, хирургическая, вторичная после химиотерапии или радиотерапии; преждевременное нарушение функции яичников; дисгенезия гонад – синдром Тернера), так и с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью (первичная, вторичная аменорея, олигоаменорея, нервная анорексия и/или булимия, длительное использование высокодозированных гормональных контрацептивов, интенсивные физические упражнения (с потерей массы тела и/или эмоциональной нагрузкой), психоэмоциональные нагрузки, системные заболевания, послеродовой период и продолжительная лактация). И все же наиболее частой причиной потери костной ткани, вызванной дефицитом эстрогенов, является менопауза.

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И КОСТНАЯ ТКАНЬ

По данным многочисленных исследований, нормальный уровень эстрогенов, в частности эстрадиола, и низкий уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), являются важными защитными факторами, предупреждающими потерю костной массы и развитие вертебральных и невертебральных переломов в постменопаузальном периоде (Ettinger B., Pressman A., Sklarin P. et al., 1998; Stone K., Bauer D.C., Black D.M. et al., 1998; Cummings S.R., Browner W.S., Bauer D., 1998). Повышенные концентрации ГСПГ, связывающего

эстрадиол и таким образом уменьшающего его биодоступность, повышают риск переломов бедренной кости и тел позвонков. Так, в исследовании, проведенном Stone et al. (1998), показано, что потеря костной ткани, определяемая в шейке бедренной кости, у пациенток с нормальным уровнем эстрадиола в сыворотке крови (≥ 10 пг/мл) составляет только 0,1% в год (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,7-0,5), тогда как соответствующий показатель у женщин с низким уровнем эстрадиола (< 5 пг/мл) – 0,8% в год (95% ДИ: 0,3-1,2), а динамика потери минеральной плотности костной ткани (МПКТ) пяточной кости у женщин с высоким уровнем ГСПГ составляет 2,2% в год (95% ДИ: 1,6-2,9) по сравнению с 1,2% (95% ДИ: 0,7-1,2) у женщин с низким уровнем ГСПГ ($p < 0,01$). Показатели МПКТ бедренной кости, пяточной кости, проксимального отдела лучевой кости и поясничного отдела позвоночника у женщин с уровнем эстрадиола 5-25 пг/мл были на 6-7% выше по сравнению с соответствующими показателями у пациенток, уровень эстрадиола в крови которых составлял менее 5 пг/мл (Ettinger B., Pressman A., Sklarin P. et al., 1998).

В исследовании Garnero et al. (2000) установлено, что показатель отношения шансов (ОШ) вертебральных деформаций и переломов бедренной кости, определенный с учетом возраста, факта предшествующих вертебральных переломов, физической активности, при сниженном уровне эстрадиола ($< 39,6$ пмоль/л) составляет 2,2 (95% ДИ: 1,2-4,0), при повышенном уровне ГСПГ ($\geq 71,8$ нмоль/л) – 1,6 (95% ДИ: 0,9-2,9). У женщин последней группы показатель ОШ остеопоротических переломов, определенный с учетом МПКТ, при сниженном уровне эстрадиола ($< 39,6$ пмоль/л) составлял 2,1 (95% ДИ: 1,2-3,9).

В исследовании, проведенном Cummings et al. (1998), изучали риск возникновения вертебральных деформаций и переломов шейки бедренной кости у женщин в зависимости от уровня половых стероидов в сыворотке крови. Так, установлено, что показатель ОШ вертебральных переломов, определенный с учетом возраста и массы тела, повышается при снижении уровня эстрадиола < 18 пмоль/л в 2,5 раза (95% ДИ: 1,4-4,2) для вертебральных переломов и для переломов бедренной кости (95% ДИ: 1,4-4,6), при повышении уровня ГСПГ $\geq 34,7$ пмоль/л возрастает в 2,3 раза (95% ДИ: 1,2-4,4) для вертебральных переломов и в 2,0 раза (95% ДИ: 1,1-3,9) для переломов бедренной кости. У женщин со сниженным уровнем эстрадиола и повышенной концентрацией ГСПГ относительный риск (ОР) переломов бедренной кости, определенный с учетом массы тела, составлял 6,9 (95% ДИ: 1,5-32,0) и 7,9 для вертебральных переломов (95% ДИ: 2,2-28,0).

В проспективном Роттердамском исследовании (The Rotterdam Study; Goderie-Plomp H.W., van der Klift M., de Ronde W. et al., 2004), длительность которого составила 6,5 года, также была проанализирована связь между уровнем эндогенных половых гормонов и риском вертебральных переломов. У женщин с установленными деформациями тел позвонков и без таковых уровень эстрадиола составил соответственно $20,5 \pm 3,0$ и $23,0 \pm 1,5$ пмоль/л ($p = 2,6$), свободного эстрадиола (не связанного с ГСПГ) – $10,5 \pm 1,6$ и $14,0 \pm 1,1$ пмоль/л, ($p = 3,5$); тестостерона – $1,66 \pm 0,13$ и $1,84 \pm 0,06$ нмоль/л ($p = 0,19$), ГСПГ – $63,9 \pm 5,1$ и $53,1 \pm 2,0$ нмоль/л ($p = 10,8$). У женщин с низким уровнем эстрадиола в сыворотке крови (при тертильном анализе – наименьшая тертиль) установлен в 2,1 раза повышенный риск вертебральных переломов независимо от показателей МПКТ, измеренной

в поясничном отделе позвоночника или шейке бедренной кости. Уровень ГСПГ в наименьших двух тертилях был связан со снижением риска деформаций тел позвонков на 50%. Риск вертебральных переломов, определенный с учетом возраста и массы тела, у лиц со сниженным уровнем эстрадиола и высоким уровнем ГСПГ составлял 7,8 (95% ДИ: 2,7-22,5; $p < 0,001$), однако в данном исследовании не установлено достоверной связи между риском переломов и уровнем тестостерона.

Интересные результаты получены относительно связи остеопоротических переломов и концентрации других половых гормонов. Так, установлено, что у женщин с низким уровнем эстрогена (в среднем равным 52 пмоль/л) риск вертебральных переломов достоверно ниже по сравнению с пациентками, концентрация эстрогена в сыворотке крови которых была выше (Cummings S.R., Browner W.S., Bauer D. et al., 1998). Полученные данные сложно объяснить, учитывая тот факт, что эстрон обладает действием, подобным эстрадиолу, хотя и более слабым. Однако высокий уровень эстрогена в сыворотке может свидетельствовать о высокой концентрации 2-гидроксиэстрогена – неактивного метаболита, ингибирующего действие эстрадиола. Кроме того, доказано, что женщины с низким уровнем свободного тестостерона в сыворотке крови (2,4 пмоль/л) имеют повышенный риск возникновения переломов бедренной кости. Однако это повышение оказывалось недостоверным после коррекции показателя относительно уровня эстрадиола в сыворотке крови (ОР 1,2; 95% ДИ: 0,7-2,4).

Некоторые авторы оспаривают наличие связи между низким уровнем эстрогенов в сыворотке крови женщин и риском остеопоротических переломов (Chapurlat R.D., Garnero P., Breart G. et al., 2000; Barrett-Connor E., Mueller J.E., von Muhlen D.G. et al., 2000). Так, в исследовании Epidemiologie de l'Osteoporose (EPIDOS) не выявлено достоверного повышения показателя ОШ переломов бедренной кости у женщин с низким уровнем эстрадиола, однако риск переломов бедренной кости, определенный с учетом возраста и массы тела, у лиц с высоким уровнем эстрадиола в сыворотке крови (≥ 36 пмоль/л) был достоверно ниже и составлял 0,71 (95% ДИ: 0,47-1,06) (Chapurlat R.D., Garnero P., Breart G. et al., 2000). При повышенном уровне ГСПГ ($\geq 89,5$ пмоль/л) возрастал риск переломов бедренной кости в 1,61 раза (95% ДИ: 0,99-2,62). Высокий показатель отношения уровня эстрадиола к ГСПГ, который свидетельствует о повышении индекса свободного эстрадиола, также был ассоциирован со снижением риска переломов бедренной кости в 0,6 раза (95% ДИ: 0,4-0,91), однако это повышение становилось недостоверным после коррекции показателя относительно массы тела, что может быть объяснено повышением индекса массы тела у этих женщин.

По данным некоторых исследований, низкий уровень эстрогенов может быть хорошим предиктором в прогнозировании остеопоротических переломов в будущем. Так, в проспективном исследовании Study of Osteoporotic Fractures (Ettinger B., Pressman A., Sklarin P. et al., 1998) показатель ОШ для прогнозирования последующих вертебральных переломов, определенный с учетом возраста и массы тела, для женщин с низким уровнем эстрадиола (< 18 пмоль/л) составил 2,5 (95% ДИ: 1,4-5,0). Показатели МПКТ бедренной кости, пяточной кости, проксимального отдела лучевой кости и позвоночника у пациенток, у которых уровень эстрадиола находился в пределах нормы (10-25 пг/мл), были на 4,9; 9,6; 7,3 и 6,8% выше по сравнению с таковыми у женщин, у которых уровень эстрадиола в сыворотке крови был ниже 5 пг/мл.

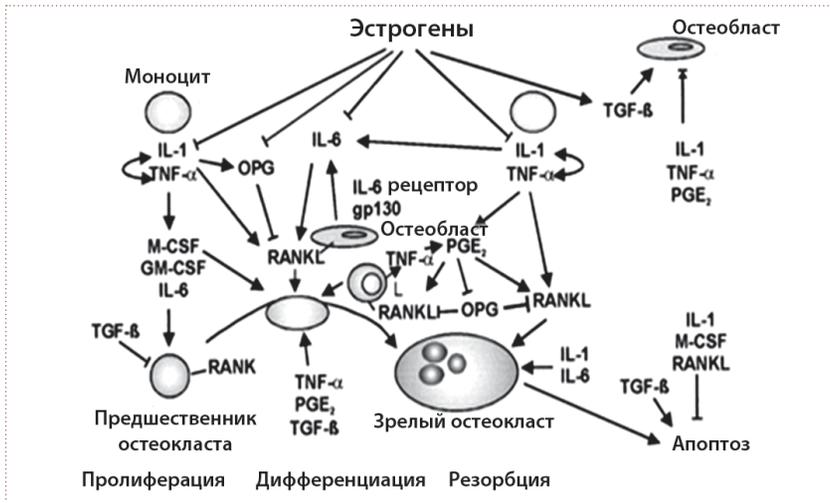


РИС. 1. СХЕМА ВОЗМОЖНОГО ВЛИЯНИЯ ЭСТРОГЕНОВ НА СИНТЕЗ ЦИТОКИНОВ, РОСТ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАНИЕ КЛЕТОК КОСТНОЙ ТКАНИ (АДАПТИРОВАНО ПО PFEILSCHIFTER J., KODITZ R., PFOHL M., SCHATZ H., 2002)

RANK – рецептор-активатор ядерного фактора каппа В
 RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В
 OPG – остеопротогерин
 M-CSF – макрофаг-колониестимулирующий фактор
 GM-CSF – гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор
 PGE₂ – простагландин E₂
 IL – интерлейкин
 TNF α – фактор некроза опухоли α
 TGF-β – трансформирующий фактор роста β

Результаты исследования Rancho Bernardo Study свидетельствуют о том, что низкий уровень эстрадиола может быть хорошим предиктором для прогнозирования вертебральных переломов не только у женщин, но и у мужчин (Barrett-Connor E., Mueller J.E., von Muhlen D.G. et al., 2000). Так, установлено, что показатель ОШ для прогнозирования переломов тел позвонков у мужчин с низким уровнем эстрадиола (< 11 пмоль/л), определенный с учетом возраста, составляет 0,7 (95% ДИ: 0,3-1,5).

При изучении связи между уровнем половых гормонов в сыворотке крови (эстрадиола, прогестерона, тестостерона) и показателями структурно-функционального состояния костной ткани по данным ультразвуковой денситометрии у женщин в пери- и постменопаузальном периодах (Бутенко Г.М., Поворознюк В.В., Пишель И.Н., Григорьева Н.В., 2003) нами установлено достоверное снижение уровня эстрадиола в течение постменопаузального периода, в отличие от уровня тестостерона в сыворотке крови. Вместе с тем в настоящем исследовании нами не выявлено достоверной связи между показателями структурно-функционального состояния костной ткани и уровнем половых гормонов (эстрадиола и тестостерона) в сыворотке крови у женщин в пери- и постменопаузальном периодах.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ

Различными исследователями доказано остеопротекторное действие эстрогенов на костную ткань, однако на сегодняшний день его механизм недостаточно выяснен. Результаты многочисленных исследований показали, что эстрогены действуют на кость как непосредственно через специфические рецепторы и локальные медиаторы, так и через другие системные гормоны – паратиреоидный гормон, кальцитонин и др. (Naveh-Manly T. et al., 1995; Kaverlo Vaananen H. et al., 1996; Stevenson J.C., 1997; Purdie D.W., 1997; Compston J.E., 2001).

Еще в 1987-1988 гг. две независимые группы ученых установили наличие рецепторов к эстро-

генам, прогестерону и андрогенам на клетках костной ткани (остеокластах и остеобластах) (Arnett T.R. et al., 1987; Komm B.S. et al., 1988). Экспериментальные исследования на животных и на культуре костных клеток человека подтвердили гипотезу о том, что эстрогены действуют как непосредственно, так и опосредованно на клетки костной ткани. Прямое быстрое влияние эстрогенов на остеокласты заключается в уменьшении ими продукции лизосомальных ферментов и в результате этого – в снижении интенсивности резорбции. Опосредованное действие на остеокласты заключается в модуляции сигналов с остеобластов на клетки-предшественники остеокластов во время их дифференцирования. Предшественники остеобластов также могут сами продуцировать цитокины, стимулирующие или угнетающие активность остеокластов (Compston J.E., 2001) и влияющие на различные звенья пролиферации и дифференцирования остеокластов (рис. 1).

В настоящее время установлено, что остеокластстимулирующими факторами, синтезирующимися в предшественниках остеобластов, являются некоторые интерлейкины (IL-1, IL-3, IL-6, IL-11), TNF-α, M-CSF, GM-CSF, стволовые клеточные факторы, аннексин А11, простагландины группы Е и другие факторы. Остеокластингибирующими факторами являются TGF-β, некоторые интерлейкины (IL-4, IL-10, IL-13), интерферон, опсонин и др. Хотя многие цитокины и гормоны оказывают прямое действие на резорбцию и формирование костной ткани, многие звенья этого процесса контролируются модуляцией системы RANKL/RANK/OPG (табл. 1) (Raska O., Bernaskova K., Raska J.R., 2009).

Остеобласты, стромальные клетки и активированные иммунные клетки экспрессируют RANKL, относящийся к суперсемейству TNF-α, и его активация приводит к экспрессии RANK-рецептора на остеокластах и их предшественниках. После активации рецепторов RANK повышается способность предшественников остеокластов к дифференцировке и функциональная активность остеокластов. Активность RANKL ингибируется OPG, который замыкает рецептор, и экспрессия RANKL тормозится. Считается, что характер ремоделирования костной ткани во многом определяется соотношением продукции OPG и RANKL.

Согласно современным литературным данным, эстрогены могут стимулировать продукцию TGF-β и снижать синтез IL-6. Повышение скорости потери костной ткани в позвоночнике при наступлении менопаузы у женщин и при кастрации у мужчин обусловлено как нарушением продукции цитокинов, так и ответом на них костномозговых предшественников. Дефицит половых гормонов приводит к повышению уровня IL-6 и увеличению экспрессии рецепторов к IL-6 на клетках-мишенях, в частности на остеобластах. Известно, что IL-6 стимулирует

ТАБЛИЦА 1

Звенья системы	Оказываемое действие
RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B)	Рецептор-активатор ядерного фактора κ B, экспрессируется на поверхности гемопоэтических клеток-предшественников остеокластов и является рецептором для RANKL
RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand)	Лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κ B, экспрессируется на остеобластах и стромальных клетках, а также Т-лимфоцитах и др. и является ключевым фактором активации остеокластов. RANKL, связываясь с RANK, стимулирует резорбтивную активность остеокластов
OPG (osteoprotegerin)	Остеопротегерин, растворимый ложный рецептор RANKL, конкурентно тормозит связывание RANKL с RANK, что снижает как остеокластогенез, так и активность остеокластов

ТАБЛИЦА 1.
СИСТЕМА RANKL/RANK/OPG

остеокластогенез как опосредованно через остеобласты, так и непосредственно, воздействуя на остеокласты, что обуславливает потерю костной ткани. Кроме того, при эстрогенном дефиците наблюдается усиление апоптоза остеоцитов, способствующее нарушению равновесия между разрушением кости и ее формированием (Milgrom E. et al., 1997; Williams G.H., 1997; Бутенко Г.М., 1999; Compston J.E., 2001).

Установлено, что после наступления менопаузы в костной ткани женщины продуцируется больше цитокинов, чем до нее, и, по данным некоторых авторов, предшественники остеокластов в большей степени ответственны за усиление резорбтивных процессов в костной ткани, чем сам эстрогенный дефицит.

При изучении связи между уровнем половых гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона), содержанием интерлейкинов в сыворотке крови и структурно-функциональным состоянием костной ткани у женщин в постменопаузальном периоде нами выявлена достоверная связь между уровнем тестостерона в сыворотке крови и уровнем локальных цитокинов (рис. 2), однако не обнаружено подобной связи с уровнем эстрогенов в сыворотке крови (Бутенко Г.М., Поворознюк В.В., Пишель И.Н., Григорьева Н.В., 2003). Кроме того, в данном исследовании нами не установлено достоверной связи между уровнем локальных цитокинов (IL-6 и TNF α) и показателями структурно-функционального состояния костной ткани.

На сегодняшний день установлено, что первичное влияние эстрогенов на костную ткань заключается в уменьшении интенсивности резорбции, а их влияние на остеобластическую активность и формирование костной ткани изучено недостаточно.

Кроме взаимодействия со специфическими рецепторами в костной ткани, эстрогены активно влияют на кальциевый обмен (Stevenson J.C., 1997; Purdie D.W., 1997), способствуя депонированию кальция в кости и снижая его экскрецию с мочой и через кишечник. Исследования с помощью радиоактивного кальция (Ca^{45}) по-

казали, что экзогенные эстрогены, фиксируясь в костной ткани, в большей степени стимулируют задержку кальция, а соответственно и остеогенез, чем эндогенные эстрогены (Тепермен Дж., 1989; Moris H.A. et al., 1995).

Установлено, что снижение синтеза половых гормонов ведет к уменьшению секреции кальцитонина. К тому же обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем эстрогенов и кальцитонина (Поворознюк В.В., Евтушенко О.А., 2000). У больных остеопорозом концентрация кальцитонина значительно ниже, чем у женщин того же возраста, но без остеопороза. Введение кальцитонина пациентам с остеопорозом может несколько повысить МПКТ, хотя этот эффект наблюдается только в течение года. Применение эстрогенотерапии в постменопаузе способствует повышению концентрации кальцитонина (Бунчук В.М., 1987), что указывает на прямое стимулирующее действие эстрогенов на синтез кальцитонина клетками щитовидной железы. Кроме того, эстрогены, влияя на уровень кальцитонина в сыворотке, через него изменяют и концентрацию паратгормона, что способствует снижению абсорбции кальция в кишечнике и реабсорбции его почками (Ширалиев О.К. и соавт., 1994).

Установлено влияние эстрогенов на синтез активной формы витамина D – кальцитриола и соответственно через него на метаболизм костной ткани (Рейснер Н.А. и соавт., 1988; Баллан В.Е. и соавт., 1996). Эстрогены активируют

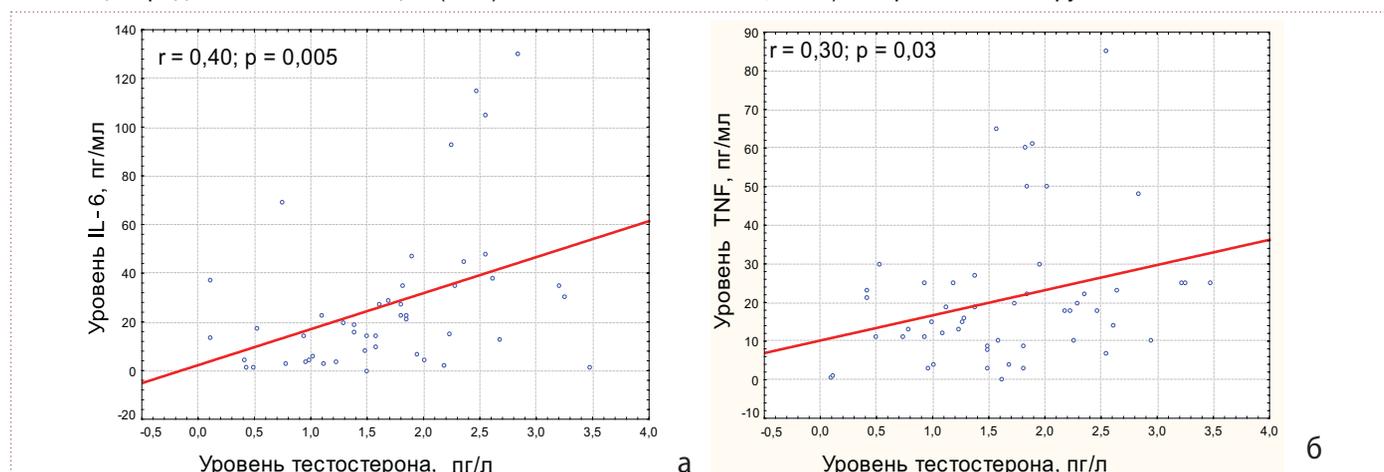


РИС. 2.
СВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ ТЕСТОСТЕРОНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ И УРОВНЕМ ЛОКАЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ – IL-6 (а) И TNF (б)

1 α -гидроксилазу, под влиянием которой синтезируется кальцитриол в корковом веществе почек, а андрогены угнетают активность 24-гидроксилазы, синергично влияя на синтез активной формы витамина D.

Механизм защитного действия эстрогенов проявляется также и в снижении чувствительности костной ткани к резорбтивному действию метаболитов витамина D, снижении катаболического эффекта тироксина за счет усиления синтеза тиреоглобулина (Балан В.Е. и соавт., 1996).

В настоящее время достоверно установлено, что существуют значительные различия в механизмах остеопротекторного действия эстрогенов и гестагенов. Известные биохимические свойства другого полового стероида – прогестерона – позволяют предполагать его потенциальную возможность предупреждать потерю костной ткани. Так, прогестерон способен вытеснять кортикостероиды из рецепторов в костных клетках, тогда как эстрогены не способны конкурировать с кортикостероидами за их собственные рецепторы. Кроме того, существует мнение, что прогестерон обладает прямым стимулирующим действием на специфические рецепторы остеобластов. Вероятно, поэтому нарушение его содержания после овариоэктомии может иметь определенное значение в развитии остеопороза (Теппермен Дж., 1989; Байдак М.М., 1996). По данным некоторых исследователей (Prior J.C. et al., 1991), дефицит прогестерона в большей степени может отрицательно влиять на процессы формирования костной ткани.

Еще один половой стероид – тестостерон – обладает способностью активировать анаболические процессы в костной ткани, поэтому его недостаток, в частности после хирургической кастрации, может привести к снижению процессов формирования костной ткани (Теппермен Дж., 1989; Юренева С.В. и соавт., 1995; Hough F.S. et al., 1995; Slemenda S. et al., 1996).

Как было отмечено выше, у женщин в постменопаузе значительное количество эстрогенов образуется в периферических тканях вследствие трансформации из андростендиона. По своим химическим свойствам и структуре эстрогены подобны тестикулярным гормонам; их биосинтез, как и андрогенов, начинается из небольших групп ацетата и холестерина (Adashi E.Y., 1994). Некоторые исследователи считают, что более важное значение в развитии остеопороза может иметь не содержание эстрогенов в биологических жидкостях, а снижение способности периферических тканей к образованию эстрогенов из андростендиона, синтезирующегося в яичниках и надпочечниках. В этих условиях важным фактором является способность организма ароматизировать андростендион в эстрогены. Выраженность этого процесса зависит также и от излишка жировой ткани в организме, поскольку в ней содержатся ферменты, ароматизирующие андрогены в эстрогены. Этим, очевидно, можно объяснить более высокую частоту развития остеопороза у женщин с низкой массой тела (Suzuki N. et al., 1995; Ho S.C., 1996; Wardlaw G.M., 1996; Сметник В.П., 1997; Поворознюк В.В., Борис О.М., 2000). Кроме того, некоторыми авторами отмечено прямое анаболическое действие андрогенов на кость (Теппермен Дж., 1989; Hough F.S. et al., 1995).

Таким образом, установлено, что половые стероиды играют важную роль в ремоделировании костной ткани, а их дефицит в постменопаузальном периоде способствует повышению костной резорбции, потере костной ткани, ухудшению ее прочностных характеристик, развитию постменопаузального остеопороза и его осложнений.

ФАКТОРЫ РИСКА ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

В настоящее время изучение роли различных факторов риска остеопороза и переломов позволило накопить большую доказательную базу и определить роль каждого из них в возникновении перелома. Так, на сегодняшний день выделяют две основные группы факторов риска остеопороза и низкоэнергетических переломов:

• I группа – уровень доказательности А (с высокой степенью вероятности влияющие на возникновение переломов): возраст старше 65 лет, предшествующие переломы, низкие показатели МПКТ, женский пол, индекс массы тела менее 20 условных единиц и/или масса тела менее 57 кг, склонность к падениям, наследственность (наличие остеопоротических переломов в семейном анамнезе), системный прием глюкокортикоидов более 3 мес в суточной дозе ≥ 5 мг, гипогонадизм, курение, недостаточное потребление кальция, дефицит витамина D, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет 2-го типа, ревматоидный артрит и целиакия.

• II группа – уровень доказательности В (с умеренной степенью вероятности влияющие на возникновение переломов): низкая физическая активность, длительная иммобилизация, европеоидная раса, период времени до 5 лет с момента предыдущего перелома, снижение клиренса креатинина и/или клубочковой фильтрации.

Согласно вышеуказанным данным, гипогонадизм, в т.ч. и связанный с менопаузой, является важным фактором риска нарушений структурно-функционального состояния костной ткани и остеопоротических переломов (van Der Voort D.J. et al., 2003; Shuster L.T. et al., 2007; Gallagher J.C., 2007, 2008; Banks E. et al., 2009; Francucci C.M. et al., 2010). В некоторых исследованиях показано, что уже в перименопаузальном периоде наблюдается повышение скорости ремоделирования кости с преобладанием резорбции над формированием (Adami S. et al., 1995; Gallagher J.C., 2008), снижается абсорбция кальция с пищей вследствие нарушений его всасывания в тонком кишечнике, увеличивается потеря кальция с мочой.

В одномоментном исследовании с участием 4725 постменопаузальных женщин изучена связь между ранней менопаузой и частотой остеопоротических переломов. Было продемонстрировано, что возраст старше 70 лет, МПКТ $\leq 0,80$ г/см² и ранняя менопауза являются независимыми факторами риска переломов. Риск низкоэнергетических переломов у пациенток с ранней менопаузой был достоверно выше по сравнению с показателями женщин со своевременной менопаузой. В данном исследовании курение ассоциировалось с наступлением ранней менопаузы (ОР 1,5; 95% ДИ: 1,2-1,8) (van Der Voort D.J., van Der Weijer P.H., Barentsen R., 2003).

В проспективном исследовании с участием 156 женщин в возрасте 48-64 лет, находившихся в пременопаузальном периоде в начале исследования (Ahlborg H.G., Johnell O., Nilsson B.E., 2001), установлено достоверное снижение показателей МПКТ, связанное с наступлением менопаузы, независимо от хронологического возраста. Потеря костной массы была наиболее выраженной в первые 5 лет постменопаузы по сравнению с последующими 5 годами (соответственно 2,4 и 0,4% в год; $p < 0,01$). У женщин с поздней менопаузой отмечена более быстрая потеря костной ткани в первые 5 лет постменопаузы по сравнению с пациентками с ранней менопаузой, однако к 64 годам связь между показателями МПКТ и возрастом менопаузы нивелировалась.

В другом проспективном исследовании риска переломов бедренной кости в зависимости от менопаузального статуса и возраста наступления менопаузы продемонстрировано достоверное его повышение у женщин 50-54 лет в постменопаузальном периоде (ОР 2,22; 95% ДИ: 1,22-4,04) по сравнению с пременопаузальными женщинами. Повышение показателя риска у женщин в перименопаузальном периоде было менее существенным и составляло 1,25 (95% ДИ: 0,63-2,46) (Banks E., Reeves G.K., Beral V. et al., 2009).

Нами проведено исследование структурно-функционального состояния костной ткани с помощью двухфотонной рентгеновской денситометрии у женщин украинской популяции различного возраста, результаты которого опубликованы в Annals of New York Academy of Sciences (2007). В данном исследовании продемонстрировано (табл. 2) достоверное ухудшение с возрастом показателей костной ткани в различных участках скелета (Povoroznyuk V.V., Dzerovich N.I., Karasevskaya T.A., 2007).

При анализе связей между показателем возраста менопаузы и МПКТ различных участков скелета у женщин в постменопаузальном периоде нами выявлена достоверная корреляционная связь на уровне всего скелета ($p = 0,02$), поясничного отдела позвоночника ($p = 0,04$), однако не установлено достоверной корреляции на уровне бедренной кости и ее шейки (Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., 2008). При анализе связей между показателями двухфотонной рентгеновской денситометрии и длительностью постменопаузального периода нами обнаружена достоверная связь на уровне бедренной кости и ее шейки в отличие от соответствующего показателя МПКТ на уровне поясничного отдела позвоночника. Наши результаты подтверждают положение о том, что для оценки нарушений структурно-функционального состояния костной ткани у женщин старших возрастных групп преимущественно следует оценивать показатели МПКТ бедренной кости, а не поясничного отдела позвоночника (рис. 3).

Анализ распределения женщин в соответствии с показателями МПКТ бедренной кости в зависимости от длительности постменопаузального периода подтвердил полученные нами ранее результаты согласно ультразвуковой денситометрии (Поворознюк В.В., 1997) об увеличении количества женщин с нарушениями структурно-функционального состояния костной ткани (остеопороз – остеопения) с увеличением постменопаузального периода (рис. 4).

При анализе показателей возраста менопаузы у женщин в постменопаузальном периоде в зависимости от наличия остеопоротических переломов в анамнезе нами установлено, что у больных с переломами в анамнезе показатель возраста менопаузы достоверно ниже по

ТАБЛИЦА 2

Возраст, лет	Количество пациенток	МПКТ, г/см ²	T-показатель	Z-показатель
Поясничный отдел позвоночника (L ₁ -L ₄)				
40-49	57	1,184 ± 0,19	-0,08 ± 1,5	-0,17 ± 1,41
50-59	130	1,053 ± 0,17	-1,15 ± 1,37	-0,62 ± 1,24
60-69	77	1,006 ± 0,18	-1,52 ± 1,45	-0,32 ± 1,28
70-79	46	0,980 ± 0,24	-1,73 ± 1,89	-0,32 ± 1,80
Проксимальный отдел бедренной кости				
40-49	57	1,014 ± 0,15	0,51 ± 1,15	0,22 ± 1,00
50-59	130	0,980 ± 0,13	-0,21 ± 1,04	0,25 ± 0,92
60-69	77	0,896 ± 0,14	-0,88 ± 1,13	0,10 ± 0,95
70-79	46	0,826 ± 0,12	-1,45 ± 0,92	0,02 ± 0,78
Шейка бедренной кости				
40-49	57	0,962 ± 0,13	-0,53 ± 0,90	-0,07 ± 0,75
50-59	130	0,904 ± 0,12	-0,93 ± 0,87	-0,11 ± 0,77
60-69	77	0,821 ± 0,12	-1,49 ± 0,92	-0,24 ± 0,77
70-79	46	0,760 ± 0,13	-1,99 ± 0,91	-0,35 ± 0,83
Предплечье (участок 33%)				
40-49	57	0,682 ± 0,09	-0,44 ± 1,24	-0,44 ± 1,24
50-59	130	0,653 ± 0,08	-0,85 ± 1,04	-0,85 ± 1,04
60-69	77	0,578 ± 0,09	-1,89 ± 1,29	-1,89 ± 1,29
70-79	46	0,529 ± 0,11	-2,59 ± 1,51	-2,59 ± 1,51
Весь скелет				
40-49	57	1,138 ± 0,11	0,16 ± 1,32	-0,03 ± 1,04
50-59	130	1,100 ± 0,09	-0,33 ± 1,15	-0,08 ± 0,98
60-69	77	1,041 ± 0,10	-1,02 ± 1,22	-0,26 ± 0,91
70-79	46	1,001 ± 0,08	-1,40 ± 1,17	-0,44 ± 0,88

сравнению со здоровыми женщинами (соответственно 48,7 ± 0,4 и 50,5 ± 0,3 года; $p = 0,00005$). При корреляционном анализе нами обнаружена слабая, но достоверная связь между наличием переломов у женщин в постменопаузальном периоде и возрастом наступления менопаузы ($r = 0,19$; $p = 0,0005$). При анализе показателей возраста менопаузы от локализации остеопоротических переломов (вертебральные переломы, переломы Коллиса*, малотравматичные переломы костей дистального отдела нижних конечностей) по сравнению с показателями здоровых женщин установлено, что возраст менопаузы был достоверно меньше у больных с переломами тел позвонков и переломами Коллиса в анамнезе (соответственно 48,0 ± 0,9 и 48,4 ± 0,5 года; $p < 0,01$) по сравнению с показателями контрольной группы (50,5 ± 0,3 года). Достоверных различий показателя возраста менопаузы у женщин с малотравматичными переломами костей дистального отдела нижних конечностей и пациентками без переломов в настоящем исследовании не выявлено (Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., 2006).

Анализ частоты ранней менопаузы у женщин с переломами разной локализации показал, что

ТАБЛИЦА 2.
МПКТ У ЖЕНЩИН УКРАИНСКОЙ
ПОПУЛЯЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ВОЗРАСТА
(АДАПТИРОВАНО ПО
POVOROZNYUK V.V., DZEROVICH N.I.
И KARASEVSKAYA T.A., 2007)

*Переломы лучевой кости в типичном месте – прим. ред.

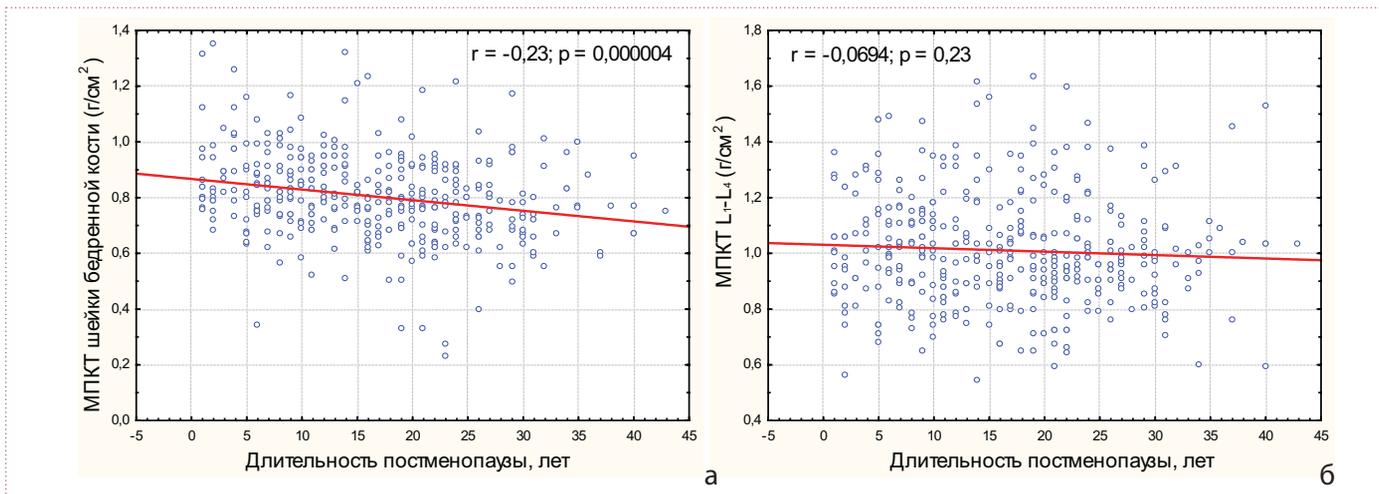


РИС. 3. СВЯЗЬ МЕЖДУ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА И ПОКАЗАТЕЛЯМИ МПКТ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (а) И ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА (б)

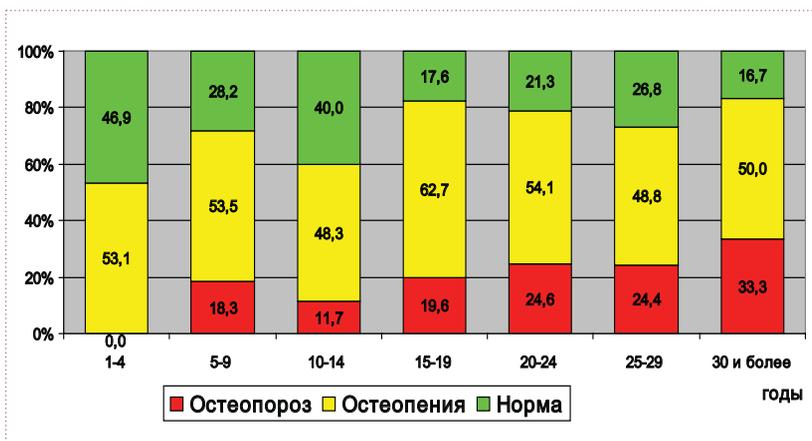


РИС. 4. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕНЩИН ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ МПКТ БЕДРЕННОЙ КОСТИ СОГЛАСНО КРИТЕРИЯМ ВОЗ (ОСТЕОПОРОЗ – ОСТЕОПЕНИЯ – НОРМА) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА



РИС. 5. ЧАСТОТА РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ МЕНОПАУЗЫ У ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ В АНАМНЕЗЕ

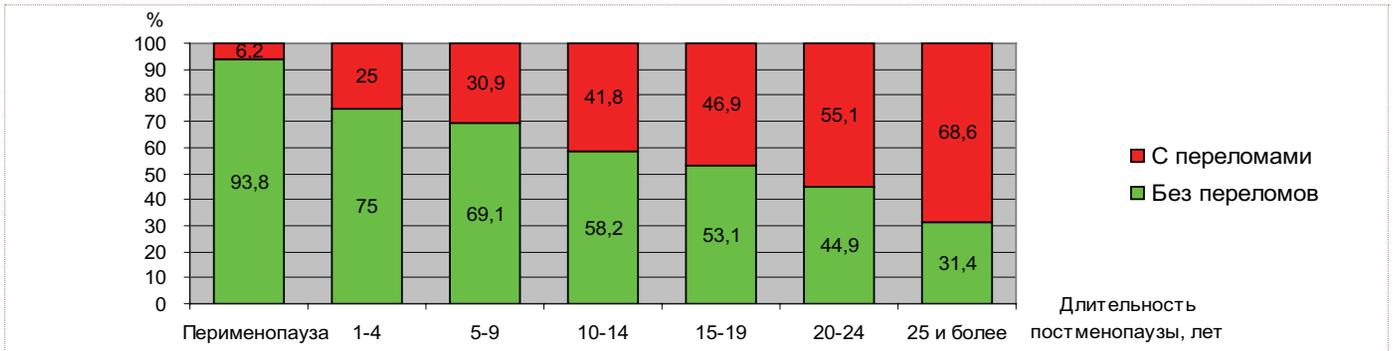
она выявляется у 21,9% пациенток с переломами дистального отдела костей предплечья, у 33,3% больных с вертебральными переломами по сравнению с 9,8% женщин без переломов (рис. 5).

При анализе частоты переломов у женщин в зависимости от длительности постменопаузального периода установлено достоверное увеличение последнего (рис. 6). Если среди женщин в перименопаузе выявлено только 6,2% больных с переломами в анамнезе, то при длительности постменопаузы 20-24 года – 55,1%, более 25 лет – 68,6%.

Частота переломов дистального отдела предплечья также достоверно повышалась с увеличением длительности постменопаузы. Среди женщин с длительностью постменопаузального периода 5-9 лет с переломами Коллиса выявлено 10,9%, 10-14 лет – 23,6%, 20-25 лет – 28,2%, более 25 лет – 48,6%. При анализе частоты переломов тел позвонков у женщин в зависимости от фазы переходного периода и длительности постменопаузы нами обнаружена двухфазность кривой переломов. Частота деформационных изменений тел позвонков у пациенток с длительностью постменопаузы 1-4 года составила 20,8%, 5-9 лет – 5,5%, 10-14 лет – 6,4%, 15-19 лет – 12,4%, 20-24 года – 15,4%, более 25 лет – 8,6%. Частота малотравматичных переломов дистального отдела нижних конечностей достоверно отличалась у женщин в зависимости от фазы климактерия и также несколько увеличивалась с длительностью постменопаузального периода. У женщин в перименопаузе она составляла 6,25%, при длительности постменопаузального периода 1-4 года – 4,2%, 5-9 лет – 14,5%, 10-14 лет – 10,9%, 15-19 лет – 21,2%, 20-24 года – 14,1%, больше 25 лет – 11,4%.

Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют о важной роли эстрогенного дефицита на фоне менопаузы в развитии остеопоротических переломов.

Оценка риска остеопоротических переломов и разработка методов его прогнозирования в настоящее время остается чрезвычайно важной задачей. В 2008 г. группой экспертов ВОЗ (World Health Organization Metabolic Bone Disease Group)



разработан инструмент оценки риска остеопороза и его осложнений с и без оценки показателей МПКТ – fracture risk assessment tool (FRAX) (Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al., 2008; van den Bergh J.P.W., van Geel Tacm et al., 2010). FRAX – это метод (инструмент) оценки 10-летнего риска переломов бедренной кости и других основных остеопоротических переломов (лучевая, плечевая кости, клинически значимые переломы тел позвонков и бедренной кости), разработанный на основании использования показателей возраста, индекса массы тела и клинических факторов риска переломов с исследованием МПКТ шейки бедренной кости или без него у мужчин и женщин старше 40 лет. Ценность алгоритма FRAX состоит в том, что определение риска переломов возможно по двум методикам. Одна из них предполагает учет показателя МПКТ шейки бедренной кости, который может быть получен только по результатам двухэнергетической рентгеновской денситометрии, которая, к сожалению, не всегда доступна в широкой клинической практике. Цель другой методики заключается в расчете риска с использованием показателя индекса массы тела, что не предполагает использования показателя МПКТ и, соответственно, проведения денситометрии. Применение второй методики позволило значительно расширить возможности лечения остеопороза, поскольку для принятия решения о лечении на сегодняшний день не обязательно проведение рентгеновской денситометрии. Высокие показатели чувствительности и специфичности обеих предложенных методик подтверждены при апробации алгоритма у пациентов различных стран. В настоящее время данный опросник доступен в интернете (www.shef.ac.uk/FRAX) в моделях для 31 страны на 13 языках и представляет собой алгоритм определения 10-летнего риска остеопоротических переломов с использованием 10 вопросов.

При исследовании показателей риска остеопоротических переломов с помощью двух методик FRAX у женщин в постменопаузальном периоде нами обнаружены достоверные корреляционные связи между риском всех остеопоротических переломов и переломов бедренной кости в частности и длительностью постменопаузального периода как с использованием показателей двухэнергетической рентгеновской денситометрии, так и без них (рис. 7).

РИС. 6. ЧАСТОТА НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ КЛИМАКТЕРИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

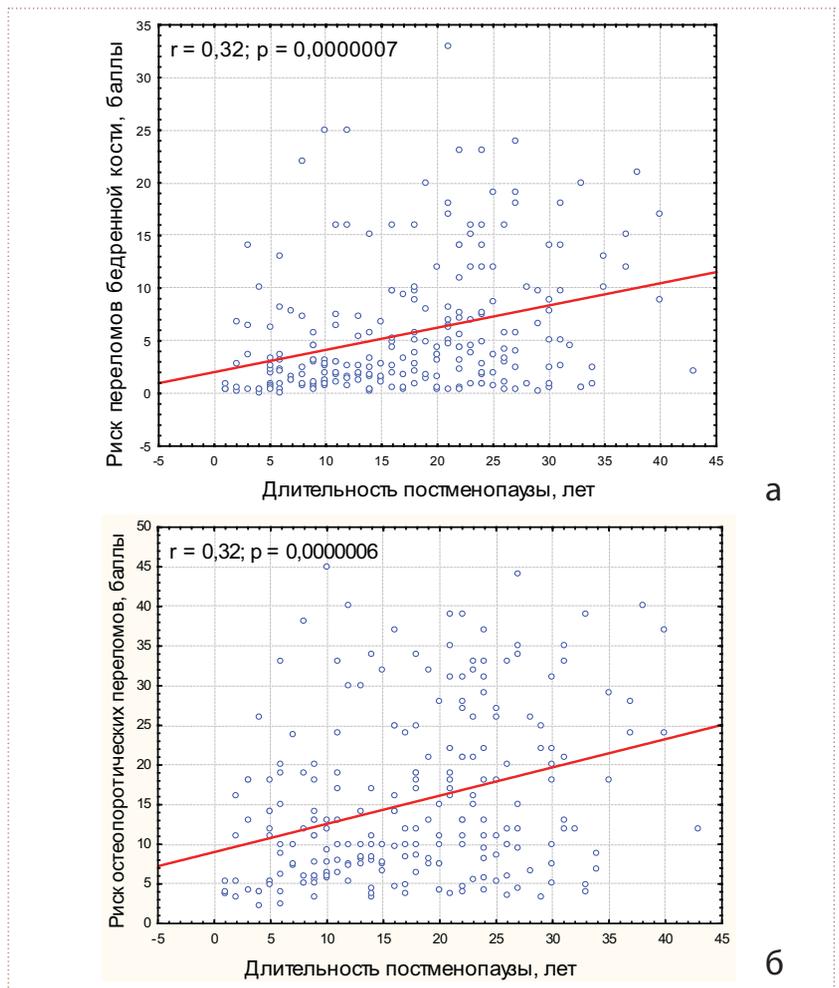


РИС. 7. СВЯЗЬ МЕЖДУ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА И ПОКАЗАТЕЛЯМИ РИСКА ПЕРЕЛОМОВ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (а) И ВСЕХ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ (б) СОГЛАСНО АНКЕТЕ FRAX БЕЗ УЧЕТА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МПКТ

Таким образом, на сегодняшний день постменопаузальный остеопороз и его осложнения остаются важной проблемой современной медицины. Эстрогенный дефицит в данном периоде жизни способствует ускоренной потере костной ткани, наиболее выраженной в первые 5 лет постменопаузы.

Своевременная комплексная оценка различных факторов риска остеопороза и ранняя его диагностика позволит эффективно предупреждать развитие нарушений структурно-функционального состояния костной ткани и возникновение низкоэнергетических переломов.