

В.Е. Радзинский, д.м.н., профессор, М.Б. Хамошина, д.м.н., профессор, И.Ю. Невмержицкая, Г.Г. Мельникова, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов, г. Москва

# Три вопроса об остеопорозе в пери- и постменопаузе: где истина?

**Несмотря на успехи, достигнутые в познании механизмов развития остеопороза – «безмолвной», но от этого еще более коварной эпидемии XXI века, обусловившие увеличение диагностических возможностей заболевания, проблема профилактики и терапии последствий необратимой потери костной ткани в период климактерия все еще далека от окончательного решения. Многие факты, касающиеся лечебно-профилактических возможностей тех или иных препаратов и технологий, преподносятся догматически, в отсутствие на то достаточной доказательной базы; некоторые аспекты не изучены совсем.**

В формировании нарушений костного метаболизма, обусловленных возрастной инволюцией, как в любом патологическом состоянии, можно выделить две фазы – дисфункции и органических изменений, известных под терминами «остеопения» и «остеопороз», объединенных также в понятие «остеопенический синдром». Остеопороз (ОП) достаточно четко определен как системное заболевание скелета многофакторной природы, характеризующееся прогрессирующим снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани. Результатом этих процессов являются увеличение хрупкости костей, подверженность патологическим переломам (например, при падении с высоты собственного роста). При этом минеральная плотность костной ткани (МПКТ), по данным инструментального исследования, снижена более чем на 2,5 стандартных отклонения по сравнению с нормой [8, 12].

Понятие «остеопения» несколько более расплывчато и определяется как наличие микроструктурных изменений костной ткани со снижением ее минеральной плотности при инструментальном исследовании до стадии, оцениваемой от –1 до –2,5 стандартных отклонений от нормы, когда пациенты имеют лишь умеренный риск переломов [8, 12]. Принято считать, что развитие ОП зависит от двух основных факторов: низкой пиковой массы кости к периоду зрелости скелета и выраженности последующей ее потери.

Различают первичный (инволюционный) и вторичный ОП. В свою очередь, первичный ОП подразделяется на постменопаузальный (I тип) и сенильный (II тип). Первичный ОП представляет собой системное поражение скелета у лиц пожилого и старческого возраста, вторичный – многофакторную реакцию костной ткани на патофизиологические изменения, лежащие в основе какого-либо эндокринного заболевания. У женщин в пери- и постменопаузе могут наблюдаться любые варианты ОП и их сочетания.

ОП традиционно называют «типично женской болезнью». Обладая мощным анаболическим эффектом, половые гормоны играют важную роль в формировании скелета и поддержании костной массы на протяжении всей жизни женщины [4, 51]. Остеобласты имеют эстрогеновые рецепторы, посредством которых эстрогены как универсальный фактор биологической пролиферации усиливают их синтез и функциональную активность, тем самым обеспечивая постоянную регенерацию костной ткани. Поддержанию МПКТ способствуют и такие

свойства эстрогенов, как угнетение синтеза паратиреоидного гормона в паращитовидных железах, подавление катаболического эффекта тироксина на костную ткань, усиление синтеза тироксинсвязывающего глобулина и увеличение абсорбции кальция костной тканью. Прогестерон также оказывает антирезорбтивное действие, конкурируя за рецепторы глюкокортикоидов, и тем самым снижает торможение остеосинтеза [5, 8].

Недостаточная выработка эстрогенов в пубертатном и репродуктивном возрасте сопровождается снижением активности остеобластов. Вступление в перименопаузальный период, знаменующее начало прогрессивного выключения функции яичников, способствует резкому увеличению скорости резорбции и снижению МПКТ, что усугубляет патофизиологическую ситуацию [2, 5, 9].

## Можно ли вылечить остеопороз в постменопаузе?

В основе патогенеза постменопаузального ОП лежит утрата влияния эстрогенов на регенерацию костной ткани путем стимуляции активности остеобластов (субстрата ремоделирования кости) и выработки кальцитонина в щитовидной железе. Развитие постменопаузального ОП можно сравнить с падением в пропасть с обрыва – так резко нарастает скорость снижения МПКТ на фоне прогрессирующего дефицита эстрогенов. И здесь возникает первый вопрос: а можно ли вылечить ОП в постменопаузе? Пожалуй, ближе к истине будет ответ: лечить можно, вылечить – нет. Развитие остеопоротических изменений в постменопаузе обусловлено нарушением всех стадий костеобразования: активацией резорбции кости, снижением активности остеобластов до уровня, при котором не происходит формирования новых костных балок взамен разрушенных, и отсутствием должного обеспечения минерализации остеоида. Дисбаланс развивается с момента менопаузы и продолжает прогрессивно нарастать, различаясь лишь скоростью развития у разных индивидуумов.

Существующие методы медикаментозного лечения постменопаузального ОП бисфосфонатами, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, эстрогенами в составе заместительной гормональной терапии (ЗГТ), кальцитонинами, солями кальция направлены преимущественно на снижение костной резорбции. При этом параллельной стимуляции костеобразования на должном уровне не происходит. Лечебные средства, усиливающие

костеобразование, – фториды, синтетический паратиреоидный гормон, андрогены, анаболические стероиды, соматотропный гормон – широкого применения в лечении постменопаузального ОП не нашли.

Для минерализации кости прежде всего необходим кальций, 90% которого входит в состав минерального матрикса скелета [2, 8]. Кальций запускает каскад процессов костного ремоделирования, вовлекая в него кальцитриол и ростовые факторы, нормализует скорость ремоделирования кости, способствуя пролиферации и дифференцировке остеобластов.

Минеральные компоненты костной ткани находятся практически в состоянии химического равновесия с ионами кальция и фосфата сыворотки крови. Поступление, депонирование и выделение кальция и фосфата регулируются весьма сложной системой, в которой среди других факторов важная роль принадлежит паратгормону и кальцитонину. Паратгормон обеспечивает поддержание концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в сыворотке крови, активизируя при ее снижении клеточные системы, участвующие в резорбции кости, а также увеличивая реабсорбцию ионов  $Ca^{2+}$  в почечных канальцах. В свою очередь, кальцитонин, секретируемый в щитовидной железе, контролирует уровень  $Ca^{2+}$  в сыворотке крови, способствуя своевременному депонированию в костной ткани при его повышении и увеличивая таким образом скорость формирования кости за счет повышения ее минерализации и угнетения костной резорбции. В постменопаузе соотношение паратгормон/кальцитонин нарушается в сторону снижения секреции кальцитонина и увеличения выработки паращитовидными железами паратгормона, называемого еще гормоном старости, что сопровождается существенным снижением усвоения кальция костной тканью.

## Можно ли предупредить развитие остеопороза?

Возникает второй вопрос: а можно ли предупредить развитие ОП? По-видимому, более честно будет признать тот факт, что этот процесс можно отсрочить во времени, снизив скорость развития патофизиологических механизмов, а исключить, по всей вероятности, нет. Обзор современных публикаций подтверждает внимание исследователей к проблеме предупреждения снижения МПКТ или его замедления в группах закономерного риска, к которым относятся женщины в периоде климактерия [9, 12]. Большинство авторов считают, что своевременное

выделение группы риска и проведение активных профилактических мер позволят существенно снизить частоту развития ОП и его осложнений, прежде всего патологических переломов [8, 14, 17].

Снижение эндокринной активности яичников в период менопаузы обуславливает поиск альтернативных (внегенонадных) путей образования эстрогенов и поддержания адекватной стимуляции рецепторов на периферии. При этом автоматически включаются два механизма, неблагоприятные для костной системы стареющей женщины: активация функции надпочечников (секреция андрогенов для усиления внегенонадной конверсии андростендиона в эстрон) и активация функции щитовидной железы (поддержание чувствительности рецепторов, в т. ч. в костной ткани, к снижающемуся уровню эстрогенов). Оба механизма стимулируют процессы костной резорбции за счет увеличения выработки тироксина и глюкокортикоидов.

Именно в этот момент медикаментозная профилактика потери МПКТ будет максимально эффективной за счет восполнения начавшегося дефицита эстрогенов просто потому, что его еще можно успеть восполнить. Согласно обновленным практическим рекомендациям по ЗГТ в пери- и постменопаузе Международного общества по менопаузе [18], ЗГТ следует начинать как можно раньше – при появлении первых симптомов климактерических расстройств. Период менопаузального перехода и ранней менопаузы (первые пять лет после последнего менструального кровотечения в жизни) называют «окном терапевтических возможностей», в дальнейшем оно закрывается навсегда.

ЗГТ представляет собой хорошую возможность первичной терапии, если показано вмешательство с целью предотвращения ОП и риска переломов у женщин с симптомами климактерических расстройств и без них в постменопаузе в возрасте до 60 лет. Терапия эстрогенами приводит к снижению частоты переломов позвоночника и бедра в общей популяции, что подтверждается в рандомизированных плацебо контролируемых исследованиях. Даже низкие и крайне низкие дозы ЗГТ предотвращают постменопаузальную потерю костной ткани, однако в настоящее время нет данных о профилактике переломов при использовании низких доз ЗГТ [18].

Динамика МПКТ не зависит от типа эстрогена и его лекарственной формы (таблетка, пластырь, гель). Непосредственное значение для ее поддержания имеет длительность приема препаратов половых стероидов: их применение в течение 7-10 лет снижает риск переломов на 50% [5, 8, 12]. Эффективность и безопасность долгосрочного применения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов в достаточной мере не изучены [18].

Продолжение на стр. 48.

В.Е. Радзинский, д.м.н., профессор, М.Б. Хамошина, д.м.н., профессор, И.Ю. Невмержицкая, Г.Г. Мельникова, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов, г. Москва

## Три вопроса об остеопорозе в пери- и постменопаузе: где истина?

Продолжение. Начало на стр. 47.

Препаратами первой линии в лечении ОП признаны бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, ризедронат) [11, 15]. Механизм действия бисфосфонатов подразумевает как прямое угнетающее воздействие на остеокласты (подавление резорбции), так и косвенное влияние на активность остеобластов (некоторая стимуляция костеобразования). Препараты связываются с гидроксипатитом на резорбтивной поверхности, что нарушает метаболизм и функциональную активность остеокластов, а также способствует индукции апоптоза за счет подавления биосинтеза холестерина и пренилирования белков, необходимых для поддержания структуры и функции остеокластов. В то же время путем индукции выработки остеобластами ингибиторов образования остеокластов бисфосфонаты оказывают положительное влияние и на процесс костеобразования [11, 16]. Золотым стандартом терапии остеопенического синдрома, в т. ч. постменопаузального ОП, в настоящее время остается алендронат [10].

Следует учесть, что препараты половых стероидов можно назначать сразу независимо от уровня кальция в крови, поскольку ЗГТ однозначно улучшит абсорбцию кальция костной тканью за счет стимуляции выработки кальцитонина и угнетения секреции паратгормона, в то время как непосредственный «ремонт» структурных элементов кости при помощи бисфосфонатов допустим только на фоне нормокальциемии. Прием бисфосфонатов одновременно с препаратами кальция не рекомендуется. Между тем при одновременном назначении ЗГТ и бисфосфонатов прекрасно дополняют друг друга [10, 16].

Целесообразным является назначение препаратов этих групп именно в перименопаузе. Несмотря на достаточную изученность факторов риска развития ОП с позиций доказательной медицины, в настоящее время критерии формирования групп индивидуального риска по остеопении не определены. Это обуславливает высокую частоту поздней диагностики остеопенического синдрома — уже на той стадии ОП, когда существенно увеличивается длительность и стоимость лечения больных. Основной целью терапии на этой стадии становится не замедление потери плотности костной ткани, а лишь профилактика патологических переломов и купирование болевого синдрома [8, 9, 15].

При обследовании нами 595 женщин 45–60 лет в рамках профилактических осмотров организованных коллективов остеопенический синдром был выявлен у 293 (49,2%) из них, при этом лишь у 41 (6,9%) женщины Т-критерий соответствовал ОП. Проведенный многомерный математический анализ [1, 3, 6] позволил среди 44 ранее доказанных факторов риска ОП выделить предикторы развития остеопении в пери- и постменопаузе. Ими оказались:

- наличие сахарного диабета;
- деформирующий остеоартроз;
- прием антацидных препаратов;
- наличие переломов в анамнезе;
- позднее менархе;

- длительность менопаузы более 8 лет;
- малая продолжительность ежедневной ходьбы;
- голубой цвет радужки глаз;
- ежедневное потребление молока и молочных продуктов в возрасте 25–50 лет;
- злоупотребление алкоголем и гипокальциемия [18].

Пик накопления костной массы у женщин приходится на молодой возраст — 20–25 (30) лет. При неадекватном костном метаболизме уровень максимальной (пиковой) костной массы формируется неполноценно. Этому может способствовать как недостаточность кальция в рационе, так и неадекватное его усвоение, в т. ч. обусловленное нарушением гормонального гомеостаза, прежде всего гипострогенией [4, 5]. У здоровой женщины к моменту наступления менопаузы существует некий запас кальция в депо, благодаря которому некоторое время организм эффективно противостоит гормональному дисбалансу, замедляя скорость развития нарушений костного метаболизма.

Существует точка зрения, согласно которой, кальцийзависимые физиологические функции в организме обеспечиваются кальцием, получаемым из костей, а не из пищи, поэтому необходимый уровень ионов кальция в крови обеспечивается деятельностью остеокластов, а не его содержанием в продуктах питания. Считают, что дополнительный прием кальция и форме кальция + витамин D<sub>3</sub> предотвращает потерю костной массы и снижает риск переломов на 27–43%. Рекомендуемая доза — 1000–1500 мг ионизированного кальция в сутки (для женщин старше 50 лет — не менее 1200 мг/сут). Рекомендуемая доза суточного потребления витамина D для мужчин и женщин 51–70 лет составляет 10 мкг (400 МЕ) в сутки, старше 70 лет — 15 мкг (600 МЕ); максимальная — 50 мкг (2000 МЕ) в сутки [8, 12].

### Так ли необходим прием препаратов кальция?

Однако в настоящее время необходимость приема препаратов кальция остается под вопросом. Связь развития ОП с особенностями рациона и пищевым поведением доказана многократно и не вызывает сомнений [2, 13, 18]. Другими словами, важна не просто количественная достаточность нутриента, а способность к его адекватному усвоению и участию в костном метаболизме. Есть данные, что с возрастом абсорбция кальция в кишечнике ежегодно снижается примерно на 0,21% [8, 12]. На всасывание кальция положительно влияют: нормальная кислотность желудочного сока, удовлетворительная обеспеченность витамином D, высокий уровень двигательной активности, наличие пищевых волокон в рационе и др. В то же время потребление жиров не снижает его усвоения.

В регуляции содержания ионов Ca<sup>2+</sup> важная роль принадлежит витамину D, который участвует в биосинтезе Ca<sup>2+</sup>-связывающих белков. Эти белки необходимы для всасывания ионов Ca<sup>2+</sup> в кишечнике, реабсорбции их в почках и мобилизации кальция из костей.

Поступление в организм оптимальных количеств витамина D является необходимым условием для нормального течения процессов кальцификации костной ткани. При недостаточности витамина D эти процессы нарушаются. Прием в течение длительного времени избыточных количеств витамина D также приводит к деминерализации костей [5, 11]. Для усвоения ионов кальция необходимо присутствие ионов магния; оптимальное их соотношение составляет 2:1. Нельзя не учитывать и составляющую белкового дефицита в рационе женщин старшего возраста.

Таблица. Содержание кальция в продуктах питания

Продукт питания	Кальция (мг) на 100 г продукта
Молоко или кисломолочные продукты	120
Мороженое	100
Простой йогурт	200
Фруктовый йогурт	136
Сыр твердых сортов	750
Швейцарский сыр	850
Мягкий сыр (типа Бри)	260
Белый шоколад	280
Молочный шоколад	220
Белый хлеб	170
Черный хлеб	100
Сардины в масле (с костями)	500
Халва	650
Миндаль	230
Рис (приготовленный)	230

Какие же продукты предпочтительнее для насыщения организма кальцием? Исходя из того, что ежедневная потребность в кальции для женщин после любой менопаузы составляет 1500 мг, формировать рацион необходимо с учетом содержания кальция в продуктах. Однако важным является и достаточное содержание в пище белков, столь необходимых для адекватного усвоения кальция из пищи. Целесообразно включать в рацион продукты, содержащие достаточное количество и кальция, и белка (табл.).

Больше всего кальция содержится в молочных продуктах; например, в одном литре молока или кефира содержится суточная норма кальция. Для того чтобы рассчитать суточное потребление кальция с пищей, можно использовать следующую формулу: суточное потребление кальция (мг) = кальций молочных продуктов (мг) + 350 мг. Морская рыба (сельдь, скумбрия, лосось), яйца и молочные продукты способствуют и восполнению уровня витамина D.

### Заключение

Таким образом, наиболее эффективна патогенетически обоснованная профилактика ОП и патологических переломов у женщин в пери- и постменопаузе, направленная на замедление механизмов костной резорбции на этапе относительно сохранной способности к адекватному костеобразованию

при условии возмещения пока еще умеренного эстрогенного дефицита с помощью ЗГТ.

Наряду с терапией эстрогенами важными ее компонентами являются:

- коррекция рациона питания в сторону полноценного потребления продуктов, содержащих кальций, фосфор и магний, снижения потребления кофе, ограничения потребления газированных напитков, отказа от напитков, содержащих фосфаты;
- регулярные физические нагрузки (упражнения, направленные на тренировку разгибателей спины, — 10 раз в день 5 дней в неделю), активный образ жизни;
- отказ от курения и избыточного приема алкоголя;
- устранение в быту ситуаций, создающих вероятность падений (шнуры, провода на полу, загнутые края ковров, высокие пороги, предметы, лежащие на полу, за которые можно зацепиться) [8];
- своевременное начало ЗГТ в менопаузе [5, 18];
- профилактическое лечение в постменопаузе женщин, имеющих два и более факторов риска ОП [5, 12, 18].

### Литература

1. Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика: Исследование зависимостей: справ. издание. — М., 1985. — 487 с.
2. Дэвид В., Демпстер Р.П. Патогенез остеопороза / Настоящее и будущее костной патологии. — 1997. — № 3. — С. 797–802.
3. Ким Дж.-О., Мьюллер Ч.У., Клекка У.Р. и др. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ. — М., 1989. — 215 с.
4. Марова Е.И. Классификация остеопороза. Остеопороз и остеопатии. — М., 1998. — № 1. — С. 8–12.
5. Медицина климактерия / Под ред. В.П. Сметник. — Ярославль, 2006. — 848 с.
6. Невмержицкая И.Ю., Хамошина М.Б., Плаксина Н.Д. и др. Факторы риска и прогноз формирования остеопенического синдрома у женщин в перименопаузе // Вестник РУДН. — 2009. — № 5. — С. 101–107.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применены пакета прикладных программ STATISTICA. — М., 2003. — 312 с.
8. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: Практическое руководство для врачей. — Изд. 2-е, переработанное и дополненное. — М., 2000. — 196 с.
9. Сметник В.П. Постменопаузальный остеопороз: принципы заместительной гормональной терапии // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 2. — С. 44–49.
10. Торопцова Н.В. Остеопороз: роль алендроната в лечении и профилактике заболевания // Consilium Medicum. — 2008. — Т. 10, № 6. — С. 72–76.
11. Carano A., Teitelbaum S.L., Knoske J.D. et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro // J Clin Invest. — 1990. — Vol. 85. — P. 456–461.
12. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1993. — Vol. 94. — P. 646.
13. Felson D.T., Zhang Y., Hannan M.T. et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women // N Engl J Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 1141–1146.
14. Roussow I.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Writing group for the women's health initiative investigators. Risk and benefits of estrogen + progestin in healthy postmenopausal women // JAMA. — 2002. — Vol. 288. — P. 321–333.
15. Sahni M., Guenther H.L., Fleich H. et al. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts // J Clin Invest. — 1993. — Vol. 91. — P. 2004–2011.
16. Stewart A., Black A., Robins S.P. et al. Bone density and bone turnover in patients with osteoarthritis and osteoporosis // J Rheumatol. — 1999. — Vol. 26 (3). — P. 622–626.
17. Smaki M., Itoi E., Wahner H.W. et al. Stronger back muscle reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women // Bone. — 2002. — Vol. 30 (6). — P. 836–841.
18. Update practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopausal women // Climacteric. — 2008. — Vol. 11. — P. 108–123.