

**В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології АМН України, Український науково-медичний центр проблем остеопорозу;  
**О.І. Нішкумай**, к.м.н., кафедра пропедевтики внутрішньої медицини Луганського державного медичного університету

# Остеопороз та серцево-судинна патологія у постменопаузальному періоді: існує зв'язок чи ні?



В.В. Поворознюк



О.І. Нішкумай

Менопауза призводить до розвитку різної соматичної патології, у тому числі серцево-судинної. Спостерігається зростання захворюваності на ішемічну хворобу серця (ІХС), збільшення виникнення кількості випадків інфаркту міокарда (ІМ), підвищення артеріального тиску (АТ), що є не тільки симптомом клімактеричного синдрому, а й ознакою розвитку самостійної патології – артеріальної гіпертензії (АГ). Якщо АГ у жінок розвинулася до менопаузи, то в клімактерії відзначаємо значну резистентність до призначеної терапії, а звідси й збільшення частоти виникнення гіпертонічних кризів. Також у період менопаузи спостерігається зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) з розвитком остеопорозу та підвищенням крихкості кісток і збільшенням ризику переломів. Розповсюдженість остеопорозу й пов'язаних з ним переломів кісток скелета у популяції (у першу чергу в жінок) робить цю проблему однією з найважливіших для сучасної медицини. На думку експертів ВООЗ, остеопороз у рейтинзі основних медико-соціальних проблем сучасності посідає третє місце після серцево-судинних захворювань (ССЗ) та цукрового діабету. У першу чергу це зумовлено його ускладненнями: переломами хребців, проксимального відділу стегнової кістки, променевої кістки тощо, які призводять до інвалідності та передчасної смерті від супутніх порушень серцево-судинної та дихальної системи. При переломах стегнової кістки більшість випадків смерті припадає на перші 3-6 місяців, 20-30% яких виникають унаслідок перелому як такого. Смертність від остеопорозу перевищує таку від усіх локалізацій раку за винятком раку легень.

За останні десятиріччя проблема остеопорозу набула особливого медико-соціального значення, що зумовлено старінням населення високорозвинених країн світу та пов'язаним із цим суттєвим збільшенням кількості жінок, які переживають вік менопаузи. Значні громадські й особисті витрати на лікування остеопорозу стають проблемою для охорони здоров'я та лікарів, зокрема внаслідок того, що більшість хворих на остеопороз не одержують лікування.

## Спільність факторів ризику розвитку остеопорозу та ССЗ. Їх оцінка

Ризик розвитку ІХС у 50-річних жінок становить 46%, а ризик смерті від неї – 36%. Серед жінок, госпіталізованих із приводу ІМ, ризик смерті у два рази вищий, ніж у чоловіків. Цей факт вимагає більш глибокого вивчення захворювань серця в жінок.

Клінічні прояви ІХС у жінок і чоловіків мають відмінності. Для жінок характерна нестабільна стенокардія, у той час як у чоловіків частіше спостерігають гострі напади стенокардії напруження. У жінок тяжче перебігає постінфарктний період, що зумовлено сповільненням процесів тромболізу, а також пізнім зверненням за медичною допомогою.

Розвиток атеросклерозу в жінок починається пізніше, ніж у чоловіків, оскільки нормальний гормональний статус протидіє цим змінам, а естрогенний дефіцит сприяє атеросклеротичним змінам судин та розвитку ІХС. Недостатньо вивченими залишаються причини та механізми, які сприяють розвитку та прогресуванню кардіальної патології в жінок у період менопаузи.

Фактори ризику ССЗ є спільними для жінок та чоловіків: куріння, ожиріння, спадковість, порушення ліпідного обміну, гіподинамія, цукровий діабет,

гіпертензія. Відомо, що в чоловіків з високим рівнем холестерину раніше розвивається ІХС. Зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у жінок тільки на 1% зменшує ризик виникнення ІХС, у чоловіків – на 2%. Для жінок більш небезпечним фактором ризику виникнення ІХС, ніж рівень ЛПНЩ, є зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та підвищення концентрації тригліцеридів (ТГ). До цього часу точно не встановлено, який із факторів ризику для жінок більш небезпечний – рівень ЛПВЩ чи ТГ. Проте ефект від застосування статинів свідчить, що зниження рівня ЛПНЩ має позитивний вплив.

Аналізуючи зміни ліпідного спектра в жінок у період менопаузи, необхідно відзначити, що з її настанням відбуваються зміни у співвідношенні ліпідів: підвищення рівня загального холестерину (ЗХ), ЛПНЩ та ТГ. Вміст ЗХ

підвищується в результаті збільшення рівня ЛПНЩ та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), активується також окислення ЛПНЩ. Через деякий час починає знижуватися вміст ЛПВЩ.

Баланс системи коагуляції з настанням менопаузи не порушується завдяки протилежним змінам: концентрація прокоагулянтних факторів VII та фібриногену зростає, але одночасно підвищується рівень таких фібринолітичних факторів, як антитромбін III та плазіноген. Після настання менопаузи відбуваються зміни судинної реактивності: знижується продукція простагліцину і чутливість до інсуліну, підвищується рівень ендотеліну й АТ, порушуються механізми ендотеліалезного тону судин й обміну глюкози, відбувається перерозподіл жирової клітковини і збільшення маси тіла. У здорових жінок у постменопаузі навіть без ожиріння в результаті підвищення резистентності до інсуліну знижується толерантність до вуглеводів.

Фактори ризику розвитку кардіальної патології та остеопорозу в постменопаузальному періоді наведені в таблиці 1; привертає увагу їх подібність.

Таблиця 1. Фактори ризику розвитку серцево-судинної патології та остеопорозу

Фактори ризику ССЗ	Фактори ризику розвитку остеопорозу
Вік	Вік
Стать: у чоловіків 35-70 років ризик смерті від інсульту на 30% вищий, від ІХС – у 2-3 рази; у віці 75 років ризик однаковий у жінок та чоловіків	Стать: жіноча
Менопауза	Менопауза
Цукровий діабет	Цукровий діабет
Куріння	Куріння
Зловживання алкоголем	Зловживання алкоголем
Спадковість	Спадковість (наявність остеопорозу, переломів, «горба вдови» у родичів)
Гіподинамія	Гіподинамія
Зловживання кофеїном	Зловживання кофеїном
Дисліпідемія з підвищенням рівня ЗХ, тригліцеридів, ЛПНЩ, індексу атерогенності, зниження ЛПВЩ	Тривала іммобілізація та нерухомість
Ожиріння	Низький індекс маси тіла (ІМТ < 19 кг/м <sup>2</sup> )
Зміни в системі гемостазу та фібринолізу (підвищення рівня фібриногену, факторів VII, VIII, агрегації тромбоцитів, зниження активності природних антикоагулянтів та факторів фібринолізу)	Первинна аменорея
Дисфункції ендотелію (підвищення рівня гомоцистеїну, ендотеліну-1, тромбосану-А <sub>2</sub> , синтезу азоту та простагліцину)	Вторинна аменорея
Етнічна приналежність (у представників негроїдної раси більш високий ризик інсультів)	Приналежність до європеїдної чи монголоїдної раси
Гіперхолестеринемія (загальний холестерин >5,2 ммоль/л), дисліпідемія (зниження ЛПВЩ < 0,9 ммоль/л, підвищення ЛПНЩ > 4,5 ммоль/л, ЛПДНЩ > 1,04 ммоль/л, тригліцеридів > 1,7 ммоль/л)	Недостатнє вживання кальцію, вітаміну D, білків
Підвищений САТ > 140 мм рт. ст., ДАТ > 90 мм рт. ст.	Застосування деяких медикаментів (глюкокортикоїдів, антиконвульсантів, тривале застосування гепарину, тироксину, антацидів)
Ендотеліальна дисфункція, протеїнурія	Деякі захворювання (ендокринні, нирок, шлунково-кишкового тракту)
Тахікардія	Рано встановлена крихкість кісток, наявність переломів після 50 років
Збільшення індексу об'єм живота/стегон	Низький зріст та тонкі кістки

Примітка: САТ – систолічний АТ, ДАТ – діастолічний АТ.

Зі збільшенням кількості факторів ризику та тривалості їх впливу на організм жінки у постменопаузальному періоді збільшується відсоток вірогідності виникнення фатальних катастроф (інсульту, ІМ, переломів проксимального відділу стегнової кістки).

З метою надання прогностичної інформації про ймовірність переломів у майбутньому, а також вихідних даних для наступного моніторингу стану хворого, який одержував або не одержував лікування, пацієнтам проводять визначення МЩКТ – її маси відносно одиниці її об'єму (об'ємна щільність). Ці показники можна визначити за допомогою денситометричного методу. Найбільш розповсюдженим методом є рентгенабсорбціометрія кісток (зокрема двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія – DXA – dual-X-ray absorptiometry), тому що рівень абсорбції рентгенівських променів кістковою тканиною – високочутливий показник її мінеральної щільності. Крім того, можна застосовувати такі методи: кількісну ультразвукову та кількісну комп'ютерну томографію, периферичну DXA, радіографічну абсорбціометрію та інші. Проте DXA визнана як золотий стандарт у діагностиці остеопорозу. Для передбачення ймовірності виникнення перелому стегнової кістки більш інформативним є визначення МЩКТ методом DXA на рівні проксимального відділу стегнової кістки, а не кісток передпліччя чи хребта. У таблиці 2 наведено дані про підвищення ризику переломів у жінок при зменшенні МЩКТ на кожне 1 SD нижче середнього значення для цього віку.

Слід відзначити, що клінічне значення остеопорозу полягає у зростанні кількості переломів та захворюваності й смертності відповідно. Тому основну увагу зосереджують на виявленні хворих з високим ризиком виникнення

переломів, а не з остеопорозом. Необхідно враховувати не лише значення МЩКТ, а й інші фактори ризику. Виникнення переломів має різний відносний ризик (ВР). Так, серед перерахованих у таблиці 3 факторів найбільш вагомим є спадковість з урахуванням МЩКТ.

Міжнародна фундація остеопорозу та ВООЗ рекомендують оцінювати ризик переломів і виражати його в значеннях абсолютного ризику, тобто ймовірності, за 10-річний інтервал. Період тривалістю 10 років охоплює як звичайну тривалість лікування, так і наслідки після його припинення.

Основною перевагою використання показника абсолютної ймовірності ризику переломів є стандартизація представлених результатів різних методів та ділянок вимірювання, що використовуються для визначення ризику, з урахуванням клінічних факторів ризику.

Алгоритм, що враховує внесок клінічних факторів ризику в рівень ризику виникнення переломів з або без даних МЩКТ, був розроблений Центром з метаболических захворювань кісток (під керівництвом J. Kanis), що співпрацює з ВООЗ. За допомогою програми FRAX (табл. 4, 5) можна розрахувати 10-річну ймовірність переломів стегнової кістки або остеопоротичних переломів, до яких належать клінічні переломи хребців, переломи стегнової кістки, кісток передпліччя та плечової кістки.

Слід зауважити, що за наявності в анамнезі клінічних переломів хребців ризик підвищується приблизно у два рази порівняно з переломами іншої локалізації. У зв'язку з тим, що за допомогою алгоритму FRAX не можна моделювати усі ситуації, ці обмеження слід враховувати під час прийняття клінічних рішень.

Важливо відзначити, що розрахунок ризику фатальних серцево-судинних подій здійснюється за програмою

**Таблиця 2. Підвищення ризику переломів (95% ДІ) у жінок при зменшенні мінеральної щільності кістки на кожне 1 SD нижче середнього значення для цього віку**

Місце вимірювання	Перелом передпліччя	Перелом стегнової кістки	Перелом хребця	Усі переломи
Дистальна ділянка променевої кістки	1,7 (1,4-2,0)	1,8 (1,4-2,2)	1,7 (1,4-2,1)	1,4 (1,3-1,6)
Шийка стегнової кістки	1,4 (1,4-1,6)	2,6 (2,0-3,5)	1,8 (1,1-2,7)	1,6 (1,4-1,8)
Поперековий хребець	1,5 (1,3-1,8)	1,6 (1,2-2,2)	2,3 (1,9-2,8)	1,5 (1,4-1,7)

Примітка: ДІ – довірчий інтервал.

**Таблиця 3. Відносний ризик виникнення переломів стегнової кістки та 95% ДІ, що співвіднесені з віком, з та без урахування МЩКТ**

Фактори ризику	Без урахування МЩКТ		З урахуванням МЩКТ	
	ВР	95% ДІ	ВР	95% ДІ
ІМТ	1,95	1,71-2,22	1,42	1,23-1,65
20 проти 25 кг/м <sup>2</sup> 30 проти 25 кг/м <sup>2</sup>	0,83	0,69-0,99	1	0,82-1,21
Наявність переломів після 50 років	1,85	1,58-2,17	1,62	1,3-2,01
Переломи стегнової кістки у батьків	2,27	1,47-33,49	2,28	1,48-3,51
Куріння	1,84	1,52-2,22	1,6	1,27-2,02
Лікування системними глюкокортикоїдами	2,31	1,67-3,20	2,25	1,60-3,15
Вживання алкоголю >2 одиниць на день	1,68	1,19-2,36	1,7	1,20-2,42
Ревматоїдний артрит	1,95	1,11-3,42	1,73	0,94-3,20

**Таблиця 4. Алгоритм FRAX розрахунку 10-річної ймовірності (%) основних остеопоротичних переломів відповідно до значень ІМТ та кількості КФР у жінок віком 60 років**

К-сть КФР	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>						
	15	20	25	30	35	40	45
0	7,4	6,5	6	5,2	4,6	4	3,5
1	12 (8,4-16)	10 (7,2-13)	9,3(6,5-12)	8,1(5,6-11)	7,0(4,9-9,2)	6,1(4,2-8,0)	5,3(3,7-7,0)
2	18 (11-26)	15 (9-24)	14 (7,9-22)	12 (6,9-20)	11 (5,9-17)	9,2 (5,1-15)	8,1 (4,4-13)
3	27 (16-40)	23 (13-16)	20 (11-34)	18 (9,5-30)	16 (8,2-27)	14 (7,1-24)	12 (6,1-21)
4	39 (26-53)	33 (22-47)	29 (19-44)	26 (16-39)	23 (14-35)	20 (12-31)	17 (10-27)

Примітка. У дужках наведено істинний діапазон у %, а не ДІ, тому що частка впливу різних клінічних факторів ризику (КФР) на значення ймовірності різна.

**Таблиця 5. Алгоритм FRAX розрахунку 10-річної ймовірності (%) основних остеопоротичних переломів відповідно до значень МЩКТ і кількості КФР у жінок віком 60 років**

К-сть КФР	МЩКТ Т-показник (шийка стегнової кістки)					
	-4	-3	-2	-1	0	1
0	23	12	7,7	5,5	4,6	4,1
1	32 (29-37)	18 (15-21)	11 (8,2-14)	8,0 (5,5-11)	6,8(4,5-9,5)	6,0 (3,9-8,4)
2	44 (38-54)	25 (19-34)	16 (10-24)	12 (6,7-18)	9,8 (5,4-16)	8,6 (4,6-14)
3	58 (48-68)	35 (25-49)	23 (14-36)	16 (8,7-28)	14 (6,9-25)	12 (5,9-22)
4	71 (59-78)	46 (35-59)	31 (22-44)	22 (14-35)	19 (11-31)	17 (9,4-28)

Примітка. У дужках наведено істинний діапазон у %, а не ДІ, тому що частка впливу різних ФР на значення ймовірності різна.

SCORE. У номограмах вказується на 10-річний ризик летального чи нелетального значного серцево-судинного інциденту (ІМ чи інсульт) залежно від віку, статі, АТ, фактору куріння за наявності чи відсутності цукрового діабету для 14 епідеміологічних субрегіонів ВООЗ. У таблиці 6 наведено приклади оцінки ризику в жінок віком 55-60 років.

Таким чином, оцінка ступеня ризику розвитку остеопорозу й ССЗ є важливим фактором при обстеженні цієї категорії пацієнтів.

Головним серед спільних факторів ризику розвитку постменопаузального остеопорозу та кардіальної патології є естрогенна недостатність. Чи здатна замісна гормонотерапія (ЗГТ) позитивно впливати на стан кісткової тканини та серцево-судинну систему?

#### Вплив естрогенів на частоту виникнення кардіальної патології та остеопорозу

Результати нещодавніх досліджень показали вплив естрогенів на функцію та структуру судин. Рецептори до естрогенів містяться в клітинах судинної стінки та серця. На молекулярному рівні естрогени чинять вплив завдяки взаємодії зі специфічними естрогеновими рецепторами. Існують і негенетичні механізми впливу на серцево-судинну систему.

Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка є незалежним предиктором ССЗ. Існує гіпотеза, що ЗГТ може впливати на зменшення вірогідності розвитку гіпертрофії лівого шлуночка у жінок в постменопаузі. Проте дослідники таких кореляційних зв'язків не знайшли.

В експериментальних дослідженнях на тваринах було визначено, що естрогени спроможні поліпшувати функцію ендотелію, зменшувати рівень окислення ЛПНЩ, потовщення оболонки комплексу інтима-медіа, міграцію та проліферацію гладком'язових клітин судин, таким чином протидіючи процесу атерогенезу. У жінок естрогени спричиняють

антиатерогенний ефект, що впливає на ліпідний та вуглеводний обмін. Крім того, застосування естрогенів сприяє розширенню коронарних судин та збереженню нормальної функції ендотелію. Застосування естрогенів у жінок з нормальними показниками АТ у перименопаузі сповільнює розвиток вікових змін функції ендотелію. Введення естрогенів поліпшує механізм ендотеліозалежної вазодилатації та збільшує вміст оксиду азоту в судинній стінці. Дані про вплив естрогенів у жінок старшого віку у постменопаузі з різними факторами ризику ССЗ відрізняються між собою. Необхідне подальше дослідження з урахуванням взаємодії ЗГТ з іншими медикаментозними препаратами, наприклад статинами, які застосовуються для лікування ССЗ, для визначення впливу естрогенів на прогресування атеросклерозу коронарних судин у жінок, починаючи з ранніх стадій захворювання.

Естрогензамісна терапія, яку почали використовувати з 50-х років минулого століття, була вдалою спробою зменшити вираженість симптомів клімаксу, але вже в 60-х роках було визначено, що при цьому підвищується ризик гіперплазії та раку ендометрію. Майже відразу було знайдено рішення: до естрогенів почали додавати прогестагени. Таке поєднання назвали ЗГТ. У 70-90-х роках ЗГТ набула колосальної популярності серед гінекологів, проте резонанс викликали результати деяких клінічних досліджень (WHI, HERS), під час яких було показано прямий зв'язок ЗГТ із підвищенням ризику кардіоваскулярних ускладнень, інсульту та раку молочної залози.

У дослідженні HERS (1998), у якому брали участь 2763 жінки у постменопаузі, середній вік яких становив 67 років, середній час від моменту настання менопаузи – 18 років, до 75% жінок ЗГТ раніше не застосовували.

Продовження на стор. 48.

**В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології АМН України, Український науково-медичний центр проблем остеопорозу;

**О.І. Нішкунмай**, к.м.н., кафедра пропедевтики внутрішньої медицини Луганського державного медичного університету

## Остеопороз та серцево-судинна патологія у постменопаузальному періоді: існує зв'язок чи ні?

Продовження. Початок на стор. 46.

ЗГТ призначали жінкам, які вже тривалий час знаходилися в постменопаузі. Ефект застосування ЗГТ для вторинної профілактики ІХС був нульовим, а протягом року було зареєстровано значне збільшення частоти кардіоваскулярних катастроф.

У дослідженні WHI (2002-2004) вплив ЗГТ вивчали в 16 500 жінок першої та 10 500 другої групи дослідження, куди ввійшли пацієнтки, які перенесли гістеректомію. Усі жінки спочатку не мали ІХС. У першій групі призначали комбіновану ЗГТ, аналогічну до тієї, яку застосовували в дослідженні HERS; у другій – тільки естрогени. 67% жінок були віком 60 років і старше, з них 75% раніше не отримували ЗГТ, тобто в цьому дослідженні у багатьох жінок терапію розпочали дуже пізно після настання менопаузи. У результаті не отримали зниження кардіоваскулярного ризику, а протягом першого року терапії відбувалося його збільшення. У групі естрогенотерапії зареєстровано збільшення частоти інсультів.

У 2006 році опубліковано дані перегляду результатів досліджень Women's Health Initiative (WHI) та Nurses' Health Study (NHS). За результатами дослідження WHI, під час якого комбіновану ЗГТ приймали жінки у перименопаузі й у ранній менопаузі, лікування здійснювало позитивний вплив. Для молодих жінок (у перименопаузі та в ранній менопаузі) низькі та ультранизькі дози ЗГТ мали кращий профіль безпеки. Отримані результати співвідносяться з теорією «вікна терапевтичних можливостей», яка заснована на тому, що естрогени мають кардіопротективний ефект за наявності неушкодженого ендотелію судин.

Комбінована низькодозова ЗГТ може моделювати гормональний статус жінок та спроможна захищати серце й судини від наслідків дисліпідемії, порушень вуглеводного обміну та гіперкоагуляції крові. У багатьох випадках протекторну дію естрогенів зумовлено їх позитивним впливом на метаболізм ліпідів, що проявляється у збільшенні кліренсу ЛПНЩ, сповільненні розпаду ЛПВЩ, зниженні рівня ЗХ та атерогенного ліпопротеїну В. Ці ефекти підтверджено багатьма дослідженнями, спрямованими на вивчення ефективності ЗГТ як естрогенами, так і їх комбінацією із прогестагенами. Також відзначається позитивний гіпотензивний вплив ЗГТ у період перименопаузи.

У дослідженні WHI (2002) показано прямий зв'язок частоти виникнення кардіоваскулярних катастроф із тривалістю періоду постменопаузи в жінок із ІХС, яким призначали ЗГТ. У вікових групах жінок 50-69 та 70-79 років було встановлено суттєві клінічні відмінності. Результати дослідження показали недоцільність тривалої підтримки рівня естрогенів у жінок, яким це не потрібно.

На VIII Конгресі з менопаузи (EMAS), який відбувся у Лондоні 16-20 травня 2009 року, було представлено дані метааналізу (Canonico et al., 2008), який виявив, що оральні нетрансдермальні форми ЗГТ підвищують ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ). Порівняно з тими, хто не приймав ЗГТ, вона виникала у більшості випадків при пероральному способі застосування. У жінок, які не приймали ЗГТ, ризик виникнення ВТЕ був аналогічним. Під час приймання ЗГТ протягом року ризик ВТЕ був значно вищий порівняно з більш тривалим періодом. Комбінація оральних естрогенів викликала тромбогенні зміни внаслідок активації коагуляції й індукування резистентності до активації протеїну С або ожиріння, тоді як трансдермальні форми не зумовлювали таких змін. Таким чином, застосування трансдермальних форм естрогенів більш доцільне для зниження ризику ВТЕ.

закриттям епіфізів і передчасним збільшенням центрів скостеніння. При функціональній недостатності яєчників відбувається потоншення кісток одночасно зі зменшенням їх міцності, а також сповільнюється регенерація кісткової тканини.

За даними наукової літератури встановлено, що зниження синтезу естрогенів – одна з головних причин розвитку остеопорозу в жінок. Процеси кісткового метаболізму забезпечуються взаємодією ряду системних гормонів і місцевих факторів, серед яких естрогени мають найбільш виражений антирезорбтивний ефект. Остеобласти й остеокласти є клітинами-мішенями й мають для естрогенів високоспецифічні рецептори. Естрогени знижують активність остеокластів, зменшуючи виділення ними лізосомальних ферментів, а також пригнічують секрецію остеобластами й макрофагами остеокластстимулюючих

Таблиця 6. Оцінка 10-річного ризику (%) фатальних серцево-судинних подій у жінок 55-60 років залежно від куріння, рівня САТ та ЗХ

Рівень холестерину, ммоль/л	Пацієнтка не курить				Пацієнтка курить			
	САТ мм рт. ст.				САТ мм рт. ст.			
	120-140	140-150	150-160	160-180	120-140	140-150	150-160	160-180
4-5	10%	10%	10%	20%	10%	20%	30-40%	30-40%
5-6	10%	10%	20%	20%	10%	20%	30-40%	>40%
6-7	10%	10%	20%	30-40%	20%	20%	30-40%	>40%
7-8	10%	20%	30-40%	30-40%	20%	30-40%	>40%	>40%

Примітка: ризик <10% – незначний; 10% – <20% – помірний; 20% – <30% – значний; >30% – дуже значний.

Існують дані, що свідчать про позитивний вплив ЗГТ на стан ліпідного обміну в жінок віком старших 40 років з передчасною оваріальною недостатністю, який проявлявся у зниженні рівня ЗХ, ЛПНЩ.

Серед досліджень, результати яких обговорювалися на VIII Конгресі EMAS, піднімалося питання про доцільність застосування ЗГТ у жінок із ССЗ, враховуючи ризик виникнення ускладнень від даної терапії (тромбогенний ефект, підвищення АТ, збільшення маси тіла). Результати не виявили змін показників фактора ризику розвитку ССЗ протягом одного року застосування ЗГТ. Таким чином, виражений позитивний ефект низькодозової ЗГТ на серцево-судинну систему чітко виражається у пацієнток молодого віку. Це дало можливість виділити «терапевтичне вікно» застосування ЗГТ.

У рекомендаціях Міжнародного товариства з вивчення менопаузи (International Menopause Society, Німеччина, 2004) сказано, що починати ЗГТ слід до настання менопаузи та продовжувати до п'яти років після неї. Призначення ЗГТ через шість років та більше після початку менопаузи вважається недоцільним та майже небезпечним.

Мінеральний обмін у кістковій тканині тісно пов'язаний з естрогенами. Підвищення дози естрогенів пригнічує темпи росту довгих трубчастих кісток, ущільнює їх і пришвидшує дозрівання скелета. Останнє зумовлене швидшим

факторів, а саме інтерлейкінів (ІЛ)-1, 3, 6, 11. При цьому збільшується виділення ними факторів пригнічення остеокластів: інтерферону, трансформованого фактора росту, ІЛ-4, 10, 13, опсоніну М. Впливаючи безпосередньо на остеобласти, естрогени стимулюють їх проліферацію та диференціацію й тим самим активізують інтрамембранну осифікацію. Активуючий вплив естрогенів на ендохондральну осифікацію забезпечується безпосереднім їх впливом на рецептори хондроцитів у хрящовій тканині. У період менопаузи (природної чи хірургічної) у результаті зниження рівня естрогенів і збільшення кількості цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6 спостерігається порушення рівноваги у процесі перебудови кісткової тканини. Підвищення активності остеокластів при естрогендефіцитних станах сприяє тому, що резорбція кістки йде швидше, ніж її формування, що призводить до вираженого негативного кісткового балансу, сприяє витонченню й перфорації трабекулярних пластинок, порушенню їх взаємозв'язку та істотно погіршує якість кісткової тканини, знижуючи її міцнісні характеристики.

Дефіцит естрогенів у постменопаузальному періоді порушує баланс між рівнями кальцію в сироватці крові, паратиреоїдним гормоном та кальцитріолом і кальцитоніном, що разом із підвищенням темпу резорбції кісткової тканини призводить до розвитку постменопаузального остеопорозу.

Швидкість втрати кісткової тканини збільшується після настання менопаузи. Це зумовлено дефіцитом естрогенів, що характерно для цього періоду життя.

Видалення яєчників у молодому віці супроводжується незворотною втратою репродуктивної функції та складними реакціями нейро-ендокринної системи, що характеризують процес адаптації жіночого організму в умовах дефіциту статевих гормонів.

Під час проведення експериментальних досліджень в Інституті геронтології АМН України було встановлено, що видалення яєчників у самок шурів лінії Вістар зрілого віку призводить до ранніх змін кісткового метаболізму, зниження міцностних характеристик та погіршення якості кісткової тканини вже через 6 тижнів після операції. Клінічні спостереження підтверджують зміни показників кісткового метаболізму, отримані в експерименті (В.В. Поворознюк, Н.В. Григор'єва, 2002).

Хірургічна менопауза в жінок у клімактеричному періоді призводить до зміни показників кісткового ремоделювання через 9-11 місяців. У жінок, які перенесли операцію із приводу доброякісних пухлин внутрішніх статевих органів з видаленням яєчників у перименопаузальному періоді, відзначено посилення дефіциту естрогенів на тлі гіперпродукції гонадотропних гормонів, що призводить до синдрому гістероварієктомії, у тому числі ознак остеопорозу, упродовж першого року після операції, тоді як у випадку природної менопаузи вони виявляються через 3-5-7 років після менопаузи. За даними С.В. Юрєнєвої та В.П. Сметник, у ранньому періоді після видалення яєчників спостерігається відносно невелике зниження МЩКТ за високого темпу її середньорічної втрати. У віддаленому періоді, навпаки, відзначається більш виражене зниження МЩКТ (за рахунок сумарної попередніх щорічних втрат кісткової тканини) й відносно невисокий середньорічний темп її втрати.

Зміни кісткової тканини в жінок після передчасного видалення яєчників чи з ранньою менопаузою істотно не відрізняються, що дозволяє трактувати виявлені метаболічні порушення як вторинні, зумовлені насамперед гіпоестрогенією. Підкреслюється, що деструктивні морфофункціональні зміни кісткової тканини в жінок із ранньою й хірургічною менопаузою більш виражені й мають місце вже в ранньому постменопаузальному періоді (до 5 років) порівняно з жінками із своєчасною менопаузою.

Крім того, визначено, що хірургічна менопауза призводить до більш вираженого розвитку соматичної патології, ніж фізіологічна. Таким чином, сьогодні значна увага приділяється не тільки клімактерію, а й вивченню захворювань, які провокує менопауза, а також розробці методів корекції виявлених порушень.

Стосовно позитивного впливу ЗГТ на кісткову тканину не було значних розбіжностей у поглядах щодо доцільності її застосування для профілактики розвитку остеопорозу.

За матеріалами VIII Конгресу EMAS (2009), естрогени є препаратами вибору для профілактики остеопорозу через їх позитивний вплив на метаболізм колагену та гальмування резорбції кісток.

### Взаємозв'язок остеопорозу та серцево-судинної патології у постменопаузальному періоді

Важливим напрямом сучасної наукової медицини у наш час є вивчення патогенетичних механізмів, які зумовлюють паралельний розвиток кардіальної патології та остеопорозу у період менопаузи. Так, існують гіпотези про розвиток у жінок у постменопаузальному періоді остеопенічного синдрому, зумовленого виникненням серцевої недостатності (СН). У хворих на СН розвивається тканнна гіпоксія, хронічний нереспіраторний (метаболічний) ацидоз, порушується тканнинний обмін, підвищується вміст органічних кислот у крові. Крім збільшення утворення органічних кислот, причиною нереспіраторного ацидозу в цих хворих може бути недостатнє виділення та нейтралізація органічних кислот унаслідок ураження нирок і шлунково-кишкового тракту. При нереспіраторному ацидозі знижена концентрація бікарбонатів крові та вміст  $\text{CO}_2$  в альвеолярному повітрі, легенева вентиляція пришвидшена, кислотність та концентрація аміаку в сечі підвищені. Хронічний ацидоз також є причиною вимивання кальцію з кісток.

Частота остеопорозу в жінок із АГ у віці 45-64 роки вища, ніж у популяції. У пацієнтів із АГ та супутньою ІХС остеопоротичні зміни виявляють частіше, ніж у таких хворих без ІХС. Спостерігається позитивна кореляція між ступенем остеопорозу й функціональним класом хронічної СН та негативна кореляція між вираженістю остеопорозу та фракцією викиду. У результаті застосування гіпотензивних препаратів знижується ризик розвитку переломів стегнової та променевої кістки.

До недавнього часу метааналіз показував, що товщина комплексу інтима-медіа є значним предиктором ІМ та інсульту. Деякі багатоцентрові дослідження також підтверджують взаємозв'язок між товщиною комплексу інтима-медіа судин та МЩКТ. Проте невідомо, чи може низька МЩКТ бути предиктором більш вираженого атеросклерозу.

Взаємозв'язок атеросклеротичних процесів у стінці судин зі збільшенням тривалості менопаузи та прогресивним зниженням МЩКТ вказує на наявність спільної патогенетичної ланки між розвитком атеросклерозу та остеопорозу. За результатами деяких досліджень зроблено висновок, що смертність унаслідок ССЗ асоціюється зі зниженою МЩКТ та переломами кісток. Це можна пояснити спільністю патологіологічних механізмів та факторів ризику.

Підвищення рівнів ЛПНЩ, ЛПДНЩ та зниження рівня ЛПВЩ мають важливе значення у процесі атерогенезу, впливають на зниження МЩКТ. Багато дослідників спостерігали кореляцію остеопоротичних змін у постменопаузальний період з індексом атерогенності, ЛПНЩ та ЛПВЩ.

Важливішим у теорії взаємозв'язку атеросклерозу та остеопорозу є вплив показників ліпідного профілю на виникнення остеопоротичних переломів. У наш час існують протиріччя щодо наявності цих кореляцій. Так, у дослідженні, проведеному в Японії, оцінювали відношення між рівнями ЗХ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛДНЩ, ТГ,

МЩКТ у поперековому відділі хребта та наявністю переломів в анамнезі. Результат показав, що рівень ЛПНЩ мав негативну кореляцію з МЩКТ на рівні променевої кістки та поперекового відділу хребта. Навпаки, рівень ЛПВЩ позитивно корелював із МЩКТ у тих же ділянках скелета. Рівень ТГ був значно нижчим у жінок з вертебральними переломами в анамнезі. Таким чином, дисліпідемія впливає на МЩКТ та може бути спільним фактором, який поєднує остеопороз та атеросклероз. Причиною цього може бути те, що окислені ліпіди низької щільності можуть пригнічувати диференціацію остеобластів – преостеобластів МС3Т3-E1. Також існують гіпотези про участь у цій варіації гена ферменту пароксонази I (PON 1), який надає антиоксидантні властивості ЛПВЩ.

У результаті досліджень виявили слабку кореляцію між показниками ліпідного профілю та МЩКТ, проте у пацієток із вертебральними переломами в анамнезі рівень тригліцеридів був значно нижчим. Ризик перелому шийки стегнової кістки був значно вищим у жінок із прогресуючими захворюваннями серцево-судинної системи. Так, при значному атерокальцинозі МЩКТ була значно нижчою на рівні всієї стегнової кістки ( $p < 0,001$ ) та поперекового відділу хребта ( $p < 0,001$ ). У жінок з прогресуючим атерокальцинозом частіше траплялися вертебральні переломи та переломи шийки стегнової кістки ( $p < 0,001$ ). Дослідження показало, що обструкція судин унаслідок атерокальцинозу швидше, ніж рівень ліпідів та ліпопротеїдів, веде до зниження МЩКТ у шийці стегнової кістки.

Деякі дослідження вказують на те, що частота демінералізації стегнової кістки, вірогідно, асоціюється з частотою атерогенезу та ризиком кардіоваскулярних подій у майбутньому. Аналогічні результати отримали під час проведеного в Норвегії дослідження, у якому брали участь 2733 жінки віком 55-74 роки і яке тривало 6 років. Воно показало, що ризик невертеброгенних переломів був вищим у пацієток із виявленими ехогенними включеннями на сонній артерії порівняно з групою з інтактними судинами.

Деякі дослідники відзначають, що МЩКТ дистального відділу променевої кістки не корелює з показниками товщини комплексу інтима-медіа судин. Відсутність кореляції пояснюють тим, що до естрогенного дефіциту більш чутлива трабекулярна кісткова тканина, ніж кортикальна. Значну асоціацію між товщиною комплексу інтима-медіа та МЩКТ у жінок із тривалістю менопаузи 10 років та більше було виявлено тільки у тих, хто не мав гіпертензії. Проте існують дослідження, у результаті яких отримали протилежні результати.

Механізм, що поєднує атеросклероз й остеопороз, може бути також пов'язаний з естрогенним дефіцитом та впливом цитокінів, що характерно для менопаузи. Естрогени мають велике значення в розвитку як серцево-судинної патології, так і остеопорозу. Їх ефект реалізується через вплив на цитокіни типу інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-6), фактора некрозу пухлини (TNF $\alpha$ ) та остеопротегерину. Відомо, що ІЛ-6 стимулює остеокластогенез як через остеокласти, так і через остеобласти, що призводить до втрати кісткової маси.

Деякі матричні білки (колаген I типу, протеоглікан, остеопонтин, остеонектин, остеопротегерин) знайдені в кістках та судинних матричних компонентах середньої судинної оболонки (медії). Вони відіграють важливу роль у формуванні кісток та розвитку атеросклерозу.

Остеопротегерин (ОПГ) – циркулюючий секреторний глікопротеїн – є представником сімейства рецепторів TNF. Його головна функція – використовувати рецептори для активації рецепторів ліганда клітинного фактору kB (RANK). ОПГ протидіє викликаному RANKL остеокластогенезу, нейтралізуючи RANKL, пригнічуючи резорбцію кісткової тканини й збільшуючи її масу. Таким чином, його збільшення вказує на активацію резорбції кісткової тканини. ОПГ виконує роль специфічного рецептора активації клітинного фактора каппа B (kB), який визначається на остеокластах і дендритних клітинах. RANK та ОПГ – початкові ланки для модуляції функції дендритних клітин, регуляції органогенезу лімфатичних вузлів та розвитку лімфоцитів. В досліджах *in vitro* встановлено, що ОПГ з'являється під впливом розвитку та функції B-клітин, має протиапоптозний ефект, пов'язаний з індукцією TNF.

ОПГ секретується ендотеліальними та гладком'язовими клітинами судин. Дефіцит ОПГ призводить до остеопорозу й кальцифікації ниркових артерій та аорти. Введення ОПГ може протидіяти ураженням судин в експерименті. В досліджах *in vitro* ОПГ пролонгує виживання ендотеліальних клітин, сповільнюючи апоптоз. Роль ОПГ при атеросклерозі у людей залишається невивченою.

Існують гіпотези, що зміни рівня ОПГ можуть провокувати судинні захворювання людей. Оскільки ОПГ продукується клітинами серцево-судинної системи (коронарні судини, гладком'язові та ендотеліальні клітини), вважається, що він може надавати захисні властивості судинам. Порушення продукції ОПГ може бути асоційоване із захворюваннями клітин. В одному з досліджень було визначено, що рівень ОПГ залежить від статі (у жінок він вищий) та естрогенної насиченості.

Вважається, що протективна роль ОПГ підвищується при захворюваннях, пов'язаних з остеопорозом, та інтерпретується як антирегуляторний механізм протекції втрати кісткової маси. Але цей механізм досконально не вивчений. Альтернативно запальний механізм та медіатори запалення (прозапальні цитокіни) можуть провокувати судинні захворювання та підвищувати рівень ОПГ. Клінічно прогресування атеросклеротичного процесу асоціюється із втратою кісткової маси у жінок у постменопаузальний період. Остеопороз та кальцифікація артерій часто збігаються за характером прояву, що вказує на дисбаланс у перерозподілі кальцію із переважним спрямуванням у судинну стінку, обидва модулюються RANK та ОПГ.

Надзвичайно високий інтерес науковців до проблеми взаємозв'язку розвитку атеросклерозу та остеопорозу в менопаузі пояснюється бажанням отримати лікарські препарати, які б одночасно зменшували прояви атеросклерозу судин та підвищували МЩКТ. Існують поодинокі дані, що

препарати (бісфосфонати), які підвищують МЩКТ, здатні пригнічувати атерогенез.

У зв'язку з необхідністю корекції ранніх проявів атеросклерозу та сповільнення втрати МЩКТ перед лікарями виникає проблема вибору препаратів, які б впливали на обидва патогенетичні механізми, значно покращуючи результати лікування.

Зважаючи на участь імунозапальних клітин у процесі формування атеросклеротичної бляшки та розвитку остеопорозу, препаратами вибору є статини. Їх позитивний вплив на ліпідний спектр достатньо вивчено. Викликають інтерес так звані плейотропні ефекти статинів, а саме здатність корегувати рівень NO (збільшення синтезу, підвищення стабільності, нормалізація чутливості ендотелію до NO), покращувати функцію ендотелію завдяки протизапальному та антиагрегантному ефекту. Існують дані про наявність у статинів антиаритмічної дії, здатність попереджати хронічну СН, а також про важливу роль у профілактиці мозкових інсультів та здатність до посилення ангиогенезу й зниження ризику остеопорозу. Недослідженим залишається механізм цих ефектів.

Одним із можливих механізмів дії є вплив на систему цитокінів. У дослідженнях доведено супресивний вплив симвастатину на ІЛ-6 та ІЛ-8 уже через 2 години після застосованої терапії. У свою чергу, інтерлейкіни стимулюють остеокластогенез, тому можна очікувати від них здатність гальмувати активність остеокластів. Іншими дослідниками визначено індукуючу дію симвастатину, правастатину, флувастатину на протизапальний цитокін ІЛ-18 моноциту людини, який впливає на остеобласти.

Пригнічуючи маркери запалення (тропонін T, C-реактивний протеїн), симвастатин пригнічує ІЛ-1, якому властива остеокластстимулююча дія. Крім того, що підвищення ІЛ-1 відзначається при ішемії (інфаркті міокарда), доведена його участь у розвитку атеросклеротичних пошкоджень. Тому виникає гіпотеза про подвійну позитивну дію статинів на обидва механізми – розвиток атеросклерозу та остеопорозу.

Існують докази того, що застосування статинів та  $\beta$ -блокаторів має анаболічний ефект на метаболізм КТ та може бути потенціальним терапевтичним вибором у пацієнтів, які страждають на ССЗ на тлі негативних змін МЩКТ. Значне покращення ліпідного профілю та денситометричних показників відзначено при застосуванні статинів разом із ЗГТ.

Таким чином, застосовуючи статини з метою корекції дисліпідемії в жінок у менопаузі, ми, можливо, досягнемо подвійного ефекту: гіполіпідемічного, сприяючи зниженню ризику розвитку ускладнень серцево-судинної патології, та позитивного впливу на процеси метаболізму кісткової тканини, збільшуючи її мінеральну щільність та зменшуючи ризик переломів.

Наведені в огляді дані доводять актуальність проблеми пошуку взаємозв'язку розвитку остеопорозу та ССЗ у жінок на тлі атеросклерозу в постменопаузальному періоді.

Список літератури знаходиться в редакції.

