

Т.В. Бугрим, И.М. Фуштей

## ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Запорожская медицинская академия последипломного образования

**Ключові слова:** постменопауза, остеопороз, естрогени, клімактеричний синдром.

**Ключевые слова:** постменопауза, остеопороз, эстрогены, климактерический синдром.

**Key words:** postmenopause, osteoporosis, estrogen, menopausal syndrome.

Висвітлено проблему остеопорозу у жінок у постменопаузальному періоді, подано сучасне визначення остеопорозу. На підставі вивчення даних наукової літератури визначено виражені наслідки захворювання. порушено питання патогенетичних механізмів, що лежать в основі розвитку патології кісткової тканини у жінок у постменопаузальному періоді. Визначено основні напрямки оптимальної терапії.

Описана проблема остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде, дано современное определение остеопороза. На основании изучения данных научной литературы определены выраженные последствия заболевания. Затронут вопрос патогенетических механизмов, лежащих в основе развития патологии костной ткани у женщин в постменопаузальном периоде. Определены основные направления оптимальной терапии.

Review article deals with the problem of osteoporosis in women postmenopause. The current definition of osteoporosis is given. On the basis of studied literature expressed consequences of the disease were identified. The question of pathogenetic mechanisms underlying in the development of bone pathology in women postmenopause was brought. The main directions of optimal therapy were determined.

Стремительное развитие передовых методов и методик исследований терапевтических заболеваний привело к накоплению большого количества информации и, в частности, к проблеме остеопороза, но некоторые вопросы остаются спорными и нерешенными до настоящего времени. Особенно это касается развития течения и диагностики данного заболевания у женщин постменопаузального периода.

Данные специализированной литературы показывают, что эта тема не до конца изучена, не обосновано влияние многих факторов риска остеопороза, а значит, требует дальнейшего исследования.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ и систематизация собственных исследований и опубликованной информации об остеопорозе и его проявлении в постменопаузальный период у женщин.

Термин «остеопороз» впервые употреблен во Франции в начале 1820-х гг. как общее описание патологии кости. Его возникновение традиционно связывают с французским патологоанатомом Jean George Chretien Frederic Martin Lobstein, открывшим миру несовершенный остеогенез. Для описания поврежденной кости человека J. Lobstein использовал греческое слово «osteon», к которому добавил «poros» (маленькая дыра). Термин очень быстро прижился в медицинских словарях Франции и Германии, и уже в 1885 г. был четко отделен от понятия остеомалация, однако в англоязычных медицинских справочниках появился лишь в начале XX века [1].

Сегодня остеопороз (ОП) рассматривают как системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушениями микроархитектоники костей ткани, которые приводят к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов. Это определение принято на международных конференциях 1991 и 1993 г. и включает не только определение проявлений остеопороза

в клинической практике, выражающееся возникновением переломов, но и его преклинических форм [2,3].

По данным современной статистики, низкотравматичный перелом угрожает каждой третьей женщине и каждому пятому мужчине старше 50 лет. [4]. Распространенность переломов позвонков увеличивается с возрастом – от 11,5% среди женщин 50–54 лет до 34,8% у женщин 75–79 лет [4,5]. Наличие перелома позвонка увеличивает риск последующих деформаций в 2–3 раза, а множественные компрессионные переломы позвонков влекут за собой снижение роста, хронический болевой синдром, нарушение функции внутренних органов из-за деформации грудной клетки [5].

По данным разных исследователей [6–10], проблемы позвонков снижают ожидаемую 5-летнюю выживаемость на 16%, увеличивают риск летального исхода в течение 5 лет после перелома в 2,26 раза, а в возрастной категории 60–74 лет – в 4,19 раза. Переломы проксимального отдела бедра приводят к еще более серьезным последствиям: 20% пациентов умирают в течение 1 года после перелома, даже при своевременно проведенном хирургическом лечении (в течение первых 24 часов); до 80% пациентов имеют ограничение двигательной функции, а 30–40% становятся инвалидами. По сравнению с населением, риск летального исхода у пациентов, перенесших перелом проксимального отдела бедра, в течение 5 лет после перелома возрастает в 3,52 раза [7,9].

В целом, остеопоретические переломы из-за высокой распространенности и тяжелых последствий приводят к большей потере продолжительности жизни из-за смертности и инвалидности, чем любое онкологическое заболевание, за исключением рака легких, а среди эндокринных заболеваний по этому показателю уступают лишь сахарному диабету 2 типа [6–8].

Классический постменопаузальный остеопороз в 1994 г.



описал американский эндокринолог Fuller Albright [1]. Он предположил, что состояние связано с дефицитом эстрогенов и сумел привлечь внимание общественности к этой проблеме. Социальное значение этой патологии увеличивается с ростом продолжительности жизни населения.

Климактерий (от греч. climacter – ступень лестницы) – это физиологический период, в течение которого на фоне общих возрастных изменений в организме женщины преобладают инволюционные процессы в репродуктивной системе, характеризующиеся прекращением сначала детородной, а затем и менструальной функции [3,11]. К концу XX века состояние эстрогенного дефицита продолжается у женщин почти треть жизни. Это обуславливает возрастание значимости медицинских и социальных проблем этой возрастной группы населения для общества [11–16].

В яичниках женщин репродуктивного возраста секретируются все 3 вида эстрогенных гормонов: эстрон,  $17\beta$ -эстрадиол и эстриол. Степень их сродства к специфическим рецепторным белкам в органах-мишенях различна, также как и реализация центральных и периферических эффектов в организме женщины [11,17,18]. Снижение уровня секреции эстрогенов в ткани яичников сопровождается повышением (по принципу обратной связи) образование фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в гипофизе.

Наибольшей биологической активностью в организме женщины обладает  $17\beta$ -эстрадиол, уровень которого в сыворотке составляет 100–1000 ммоль/л. Снижение его секреции в яичниках начинается приблизительно за 5 лет до прекращения менструации и вскоре после менопаузы достигает нулевых значений. Основным эстрогеновым гормоном, циркулирующим в периферическом кровотоке в постменопаузе, уменьшается, однако степень снижения уровня эстрогена в сыворотке выражена меньше [11,18–21].

В течение первого года после наступления менопаузы уровень содержания ФСГ в плазме периферической крови возрастает в 13 раз, ЛГ – приблизительно в 3 раза. После повышения происходит постепенное снижение уровня гонадотропинов. Спустя 30 лет после менопаузы содержание ФСГ и ЛГ соответствует 40–50% от максимальных значений постменопаузального периода, но превышает уровень репродуктивного возраста [11,14–18].

После угасания функции яичников и прекращения продукции  $17\beta$ -эстрадиола основным источником образования эстрогена становится периферическая конверсия (преимущественно в жировой ткани) андростендиона, образующегося в коре надпочечников и ткани яичников. Два эндогенных фактора могут способствовать повышению образования эстрогена: повышенная секреция его предшественников и/или усиление периферической их конверсии в связи с заболеваниями печени, ожирением, гипертекозом и опухолями стромы яичников [11,12,18].

К числу наиболее значимых последствий и клинических проявлений эстрогенного дефицита, оказывающих значительное влияние на качество жизни женщин перименопаузального возраста и объединяемых в понятие о т. н. «менопаузальном синдроме», относятся вегето-

невротические проявления, урогенитальные нарушения, дистрофические изменения кожи, высокий риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, остеопороз, психологические нарушения. Время появления и степень выраженности этих симптомов подвержены значительным индивидуальным колебаниям, но вместе с тем, подчинены определенной хронологической закономерности в последовательности их проявления [11,12].

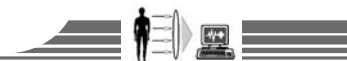
Частота первичного остеопороза в развитых странах составляет 25–40% с преобладанием этого заболевания среди женщин европеоидной расы. К 70-летнему возрасту 40% белых женщин имеют в анамнезе не менее одного перелома, обусловленного остеопорозом. Среди африканских женщин частота остеопороза составляет 11–12%. Среди женщин в возрасте 50 и более лет, жительниц Москвы, остеопороз поясничных позвонков выявлен у 23,6%. Частота костных переломов у женщин в возрастной группе 50–54 года возрастает в 4–7 раз в сравнении с мужчинами аналогичного возраста и продолжает повышаться в более старших возрастных группах. Среди женщин, перенесших костные переломы, остеопороз обнаруживается в 70% случаев [3,12,18,22–26].

К факторам риска постменопаузального остеопороза помимо общих факторов риска ОП относят:

- этническую принадлежность (белая раса);
- позднее менархе (старше 16 лет);
- ранняя или преждевременная менопауза (до 40–45 лет);
- периоды аменореи и/или олигоменореи;
- бесплодие (ановуляция);
- овариэктомию в молодом возрасте;
- более 3 беременностей и родов в репродуктивном возрасте;
- длительные периоды лактации.

Изменения, которые развиваются в костной ткани вследствие недостаточной функции яичников, имеют комплексную природу и не изучены до конца. Известно, что при дефиците эстрогенов увеличивается частота активации новых ремоделирующих единиц в губчатой кости и эндокортикальном слое, что приводит к снижению костной массы. Прямой эффект экзо- и эндогенных половых гормонов (эстрадиола, прогестерона и тестостерона) на костную ткань осуществляется посредством связывания их со специфическими рецепторами на остеобластах [17]. Таким образом, губчатое вещество костной ткани является своеобразным органом-мишенью для половых гормонов [17,24].

Кроме того, существует гипотеза о механизмах развития остеопороза, основанная на представлении о защитном эффекте эстрогенов по отношению к костной ткани. Снижение уровня эстрогенных влияний различной этиологии делает костную ткань более чувствительной к рассасывающему влиянию паратгормона и/или витамина Д<sub>3</sub>. Защитный эффект эстрогенов реализуется через кальцитонин, секреция которого стимулируется эстрогенами [24,27–29]. В связи с этим, в постменопаузе возрастает потребность в Са. В соответствии с изменениями плотности костной ткани при снижении ее на 10% риск переломов позвоночного столба и



проксимальной части бедренной кости возрастает в 2–3 раза [24,25]. Снижение плотности губчатого вещества позвонков в ранней постменопаузе находится в прямой связи с первоначальным объемом костной ткани: чем выше ее плотность, тем больше величина абсолютной потери. Особенно велика потеря костной ткани в ранней постменопаузе, когда масса губчатого вещества позвоночных отростков снижается в год на 5%, а кортикального слоя – на 1,5%. В развитии возрастного ОП паратгормон выполняет роль медиатора. Изменения в минеральном гомеостазе и дефицит костной ткани развиваются на фоне снижения функции паращитовидных желез, эндокринной функции почек и других проявлений возрастной инволюции [24,30,31,32].

Таким образом, менопауза является одним из важнейших факторов риска ОП.

Основным направлением развития оптимальной терапии, нацеленной на предупреждение переломов, является повышение прочности и массы костной ткани и снижение частоты падений без вреда для пациента. В ходе доклинических и клинических исследований, в которых оценивали уровень маркеров костного метаболизма, минеральной плотности кости и частоты переломов при применении разных препаратов, доказано значительное превосходство комбинированной терапии аналогами Д-гормона в сочетании с бисфосфонатами по сравнению с монотерапией в результате синергического механизма действия. Также взаимодополняющее действие заключается в комплексной активности этих препаратов в отношении мышечно-скелетной, иммунной и нервной систем, а также в способности оптимально влиять на остеобластный баланс посредством различных механизмов (33–35). Кроме этого, в непрямых и прямых сравнительных исследованиях аналоги Д-гормона оказали более положительное влияние относительно предупреждения потери костной массы и частоты переломов по сравнению с нативным витамином Д. Эти данные свидетельствуют, что этот вид фармакотерапии является очень ценной альтернативой при лечении остеопороза. В настоящий момент не выявлено негативных аспектов взаимодействия этих препаратов, а при применении комбинированной терапии наблюдали значительное сокращение эпизодов гиперкальциемии.

## ВЫВОДЫ

Анализ данных научной литературы и собственных исследований показал актуальность данной темы.

Постменопаузальный период – мощный фактор развития остеопороза.

Необходимость внедрения в диагностику и лечение данного заболевания передовых методов и методик лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schapira D. Osteoporosis: the evolution of a scientific term / Schapira D., Schapira C. // *Osteoporosis Int.* – 1992. – Vol. 2 (7). – P. 164–167.
2. Christiansen C. Consensus Development Conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Amer. / *Christiansen C.* // *I. Med.* – 1993. – Vol. 94. – P. 646–650.
3. Еришова О.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика остеопороза: автореф. дисс. ... д-ра м. н. / Еришова О.Б. – Ярославль, 1998 – 224 с.
4. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their consequences impact on quality of life / *Cooper C.* // *Am. Med.* – 1997. – Vol. 103 (2A). – P. 128–175.
5. Cooper C. Population-based study of survival after osteoporotic fractures / *Cooper C., Atkinson E.J., Jacobsen S.J. et al.* // *Am. J. Epidemiol.* – 1993. – Vol. 137 (9). – P. 1001–1005.
6. Johnell O. As estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures / *Johnell O., Kanis J.A.* // *Osteoporos Int.* – 2006 – Vol. 17. – P. 1726–1733.
7. Cakir B. Secondary osteoporosis in women / *Cakir B., Odabasi E., Turan M. et al.* // *Arich. Gynecol. Obstet.* – 2002 – Vol. 4. – P. 214–217.
8. Лесняк О.М. Российские клинические рекомендации / Лесняк О.М., Баневоленская Л.И. // *Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение.* – М., 2009. – С. 225–251.
9. Füto L. Skeletal differences in bone mineral area and content before and after cure of endogenous Cushing's syndrome / *Füto L., Toke J., Patves F. et al.* // *Osteoporos. Int.* – 2008 – Vol. 19 (7). – P. 941–949.
10. Белая Т.Е. Минеральная плотность костной ткани и показатели костного метаболизма у женщин в менопаузе с субклиническим тиреотоксикозом различного генеза / Белая Т.Е., Мельниченко Г.А., Ротинская Л.Я. и др. // *Остеопороз и остеопатии.* – 2006. – Vol. 1. – С. 13–17.
11. Сметник В.П. Климактерический синдром / Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А. – М.: «Медицина», 1988. – 97 с.
12. Аметов А.С. Взаимосвязь между поздними осложнениями климактерия у женщин: патология сердечно-сосудистой и костной систем / Аметов А.С., Доскина Е.В., Власова И.С. // *Остеопороз и остеопатии.* – 1999. – №3. – С. 11–13.
13. Тронцова Н.В. Распространенность остеопении и остеопороза среди населения г. Москвы в возрасте 50 лет и старше. / Тронцова Н.В., Баркова Т.В., Михайлова Е.Е. и др. // Третий Российский симпозиум по остеопорозу. Программы. Тезисы лекций и докладов. – СПб.: Бостон-спектр, 2000. – С. 73–76.
14. Staessen J.A. The epidemiology of menopause and its association with cardiovascular disease / *Staessen J.A., Bieniaszewski L., Brosens J. et al.* // *Hypertension and other cardiovascular risk factors after the menopause.* – Ed. F. Messerli, N. Y., Marcel Dekker Inc., 1995. – P. 43–78.
15. Stassen J. The influence of menopause on blood pressure / *Stassen J., Bulpitt C. J., Fagard R. et al.* // *J. Hum. Hypertension.* – 1989. – Vol. 3. – P. 427–433.
16. Witterman J.C.M. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause / *Witterman J.C.M., Grobbee D.E., Kok F.J. et al.* // *Brit. Med. J.* – 1989. – Vol. 298. – P. 642–644.
17. Eriksen E.F., Colvard D.S., Berg N.J. et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast – like cells / *Eriksen E.F., Colvard D.S., Berg N.J. et al.* // *Science.* – 1988. – Vol. 241. – P. 84–86.
18. Lindsay R. Estrogen and Osteoporosis / *Lindsay R.* // *Stevenson J.C. and Lindsay R. (eds.) Osteoporosis.* – London: Chapman Hall Medical, 1998 – P. 161–171.
19. Grodin J.M. Source of estrogen production in postmenopausal women / *Grodin J.M., Siiteri P.K., MacDonald P.C.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1973. – Vol. 360. – P. 207–214.
20. Lohgeope C. Free estradiol, free testosterone, and sex hormone – binding globulin in perimenopausal women / *Lohgeope C., Hui S.L., Johnston C.C. Jr.* // *J. Clin. Endocrinol.* – 1987. – Vol. 64. – P. 513–518.
21. Selemenda C. Six steroids and bone mass: a study of about the time of the menopause / *Selemenda C., Flui S.L., Longcope C., Johnston C.C.* // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 80 – P. 1261–1270.
22. Михайлов Е.Е. Результаты многоцентрового исследования частоты переломов бедра и дистального отдела предплечья среди городского населения России / Михайлов Е.Е., Бенево-



- ленская Л.И., Аникин С.Г. и др. // Третий Российский симпозиум по остеопорозу. Программа. Тезисы лекций и докладов. – СПб: Бостон-спектр, 2000 – С. 72–73.
23. Михайлов Е.Е. Эпидемиологическая характеристика переломов конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше / Михайлов Е.Е., Бенеполенская Л.И., Баркова Т.В. // Остеопороз и остеопении. – 1998. – №2. – С. 2–6.
24. Риггз Б.Л., Мелтон Ш.Л.Дт. Остеопороз / Риггз Б.Л., Мелтон Ш.Л.Дт.; пер. с англ. – М., СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский Диалект», 2000. – 560 с.
25. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз / Рожинская Л.Я. // Практ. руководство для врачей – М., 2000 – 196 с.
26. Цейтлин О.Я. Эпидемиология остеопороза / Цейтлин О.Я. // Вестн. Ра. АМН. – 2002. – №3. – С. 54–57.
27. Маршал В.Дж. Клиническая биохимия / Маршал В.Дж.; пер. с англ. М. – СПб.: «БИНОМ», «Невский Диалект», 2000 – 368 с.
28. Azia M. The Calcitonins / Azia M. – Basel: Karger, 1989.
29. Silverman S.L. Calcitonin / Silverman S.L. Endocrinol. Metab. Clin. North. am. – 2003. – Vol. 32 (1). – P. 273–284.
30. Dempster D.W. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone / Dempster D.W., Cosman F., Parisien M., Shen V., Lindsay R. // Endocr. Rev. – 1993. – Vol. 16. – P. 690–709.
31. Hodsmann A.B. An evolution of several biochemical markers for bone formation and respiration in a protocol utilizing cyclical parathyroid hormone and calcitonin therapy for osteoporosis / Hodsmann A.B., Fraher L.G., Ostrye T. et al. // G. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 91. – P. 1138–1148.
32. Martner Dnaz-Guerra G. Hormonal and anthropometric predictors of bone mass in healthy elderly men: major effect of sex hormone binding globulin, parathyroid hormone and body weight / Martner Dnaz-Guerra G., Hawkins F., Rapado A. et al. // Osteoporosis. Int. – 2001. – Vol. 12 (3). – P. 178–184.
33. Шварц Т.Я. Витамин Д, Д-гормон и альфакальцитриол, медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты / Шварц Т.Я. // Укр. ревм. Журнал. – 2009. – №3 (37). – С. 63–69.
34. Avenell A. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis / Avenell A., Gillespie W.G., Gillespie L.D., O'Connell D.I. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2005. – Vol. 3. – CD000227.
35. Chesmet III C.H. A randomized trial verte of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporosis fractures study PROOF Study Group. / Chesmet III C.H., Silverman S., Andriano K. // Am. G. Med. – 2000 – Vol. 109(4). – P. 267-276.

**Сведения об авторах:**

Бугрим Т.В., аспирант каф. клинической терапии и эндокринологии ЗМАПО.

Фуштей И.М., д. мед. н., профессор, зав. каф. клинической терапии и эндокринологии ЗМАПО.

**Адрес для переписки:**

Фуштей Иван Михайлович, г. Запорожье, бул. Шевченко, 25.

Тел.: (061) 224 09 03.

Поступила в редакцию 14.05.2012 г.