

О.Б. ЕРШОВА, О.С. СИНИЦЫНА, К.Ю. БЕЛОВА, О.А. ГАНЕРТ, М.А. РОМАНОВА, А.В. НАЗАРОВА,
Ярославская государственная медицинская академия

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА НА РАЗВИТИЕ ОСТЕОПОРОЗА И ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ У МУЖЧИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Остеопороз у мужчин является значимой проблемой вследствие высокой частоты развития переломов костей. При этом у 40–60% лиц мужского пола остеопороз является вторичным, т. е. развивается на фоне других заболеваний и факторов. Изучены факторы риска остеопороза и переломов у мужчин. Ведущее значение в структуре причин вторичного остеопороза отводится патологическому изменению уровня различных гормонов. К доказанным причинам снижения минеральной плотности костной ткани и развития переломов у мужчин относятся гипогонадизм, эндогенный гиперкортицизм, изменение уровня гормонов щитовидной железы, паратиреоидного гормона и витамина D. Поиск причин развития остеопороза в конкретной клинической ситуации необходим для эффективного лечения пациента.

Ключевые слова: остеопороз, перелом проксимального отдела бедра, паратиреоидный гормон, гормоны щитовидной железы, пролактин, тестостерон, эстрадиол

Остеопороз (ОП) – одно из наиболее распространенных заболеваний, которое является ведущей причиной заболеваемости и смертности населения в возрасте старше 50 лет, а также приводит к огромным экономическим потерям общества в целом. Как причина инвалидности и смертности данная патология занимает четвертое место в мире среди всех неинфекционных заболеваний. Что касается экономического аспекта, в 2010 г. затраты в связи с остеопорозом в Европейском союзе составили 39 млрд евро, из них прямые затраты на лечение переломов насчитывают 26 млрд, на восстановление после переломов – 11 млрд и на фармакопрофилактику – 2 млрд евро [1].

По результатам эпидемиологических исследований ОП у мужчин встречается часто и имеет не менее важное клиническое значение, чем у лиц женского пола. По данным Johnell O. [2], ежегодно регистрируются 9 млн остеопоротических переломов, при этом 27% случаев из них происходит у мужчин. У каждого пятого мужчины старше 50 лет в последующей жизни случится остеопоротический перелом, что связано с увеличением риска летальных исходов [3].

Наиболее серьезным осложнением ОП являются переломы проксимального отдела бедра (ППОБ). Отмечается высокий уровень летальности среди пациентов с данным заболеванием, достигающий 14,85–48,5% через 1 год после травмы [4, 5]. Следует отметить, что у мужчин этот показатель гораздо выше, чем у женщин [6]. Так, по данным Kannegaard P.N. и соавт. [7], летальность через 12 месяцев после перелома бедра составляет 37,1% у мужчин и 26,4% у лиц женского пола.

По результатам проведенных эпидемиологических исследований большинство факторов, достоверно повышающих

риск возникновения ОП и переломов у постменопаузальных женщин, влияют на развитие этих заболеваний и у мужчин старше 50 лет [8–11].

У лиц мужского пола также выделяют основные и дополнительные факторы риска остеопоротических переломов [8, 9, 12]. К основным факторам риска относятся: предшествующие переломы, развившиеся в возрасте после 40 лет; прием глюкокортикостероидов более 3 месяцев; возраст 70 лет и старше. Дополнительными факторами считают болезни или состояния, ассоциирующиеся с низкой минеральной плотностью костной ткани (МПК), наследственность (ППОБ у родителей), злоупотребление алкоголем, первичный или вторичный гипогонадизм, низкий ИМТ (< 20 кг/м²), курение, прием аналогов гонадотропин-релизинг-гормона.

Следует отметить определенную особенность остеопороза у мужчин – относительно высокую (40–60%) по сравнению с женщинами (15%) частоту вторичного остеопороза [13, 14]. Среди болезней и состояний, вызывающих вторичный остеопороз, наиболее часто встречаются следующие: гиперпаратиреоз, дефицит витамина D, мальабсорбция, гиперкальциурия, гипертиреоз, хронические бронхолегочные заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), опухоли (множественная миелома и метастазы в кости), ревматоидный артрит, печеночная недостаточность [8].

Наибольшая роль в развитии вторичного ОП у мужчин отводится нарушению уровня различных гормонов: половых гормонов щитовидной железы, паратиреоидного гормона (ПТГ), 25(ОН)-витамина D, кортикостероидных гормонов.

Гипогонадизм – одна из главных причин потери костной массы у мужчин. Гипогонадизм выявляется примерно у 20–30% мужчин с переломами позвонков и у 50% пожилых мужчин с переломами бедра [15]. Согласно американским клиническим рекомендациям [16], наличие гипогонадизма

(вследствие недостатка эстрогенов или тестостерона) длительностью более 5 лет рассматривается у мужчин как один из факторов риска ОП.

Обнаружено наличие рецепторов к андрогенам на остеобластных клетках человека [17]. Андрогены увеличивают пролиферацию остеобластов и выработку ими щелочной фосфатазы, а также усиливают синтез коллагена III типа. Также установлено, что дигидротестостерон может увеличивать продукцию трансформирующего фактора роста β , количество рецепторов к инсулиноподобному фактору роста II в костных клетках, активность щелочной фосфатазы и синтез проколлагена I типа, что свидетельствует об усилении функции остеобластов.

Кроме того, действие андрогенов на костную ткань опосредованно через влияние на эстрогеновые рецепторы после превращения андрогена в эстроген с участием ароматазы [18]. Исследование Kaufman J.M. [19] показало, что большинство эстрогенов у пожилых мужчин образуется в ходе периферической трансформации андрогенов. Таким образом, превращаясь в жировой ткани в эстрон, андрогены усиливают продукцию гормона роста и инсулиноподобного фактора роста I, тем самым оказывая дополнительное влияние на образование кости.

Половые стероиды могут и опосредованно влиять на костную ткань, вызывая уменьшение продукции кальцитонина и повышение содержания ПТТ [20], снижение абсорбции кальция в кишечнике и снижение образования активных метаболитов витамина D [21].

Результаты целого ряда исследований [22–26] изменили представление о роли половых гормонов в метаболизме костной ткани у мужчин и показали ключевую роль эстрогенов в конечном формировании и минерализации костной системы. На фоне дефицита эстрогенов наблюдается увеличение количества остеокластов и повышение их резорбтивной активности, что, в свою очередь, инициирует активацию формирования кости. Таким образом, происходит повышение всех фаз костного ремоделирования с нарушением баланса между костной резорбцией и костеобразованием в сторону преобладания резорбции. Помимо увеличения поверхности резорбции, при недостатке эстрогенов наблюдается также углубление резорбционных полостей, что в конечном итоге приводит к нарушению трабекулярной архитектоники [27].

По данным Vandenput L. и соавт. [28], уровень эстрадиола в большей степени связан со значениями МПК, костным ремоделированием и потерями костной ткани у взрослых мужчин, чем уровень тестостерона. В проспективных исследованиях показано, что уровень биодоступного эстрадиола сыворотки является лучшим предиктором увеличения костной массы у молодых мужчин [29] и потерь костной массы у пожилых мужчин [29–31], чем уровень биодоступного тестостерона.

В ряде исследований была показана очевидная обратная взаимосвязь между распространенностью переломов, уровнем биодоступного эстрадиола ($p < 0,01$) [32] и свободного тестостерона ($p < 0,01$) [33] в сыворотке крови. В проспективном роттердамском исследовании [34] были получены сходные результаты, однако следует отметить, что в нем было только 45 мужчин с переломами тел позвонков. В исследова-

нии Tromso [35], которое включало 105 мужчин с внепозвоночными переломами, только уровень эстрадиола, а не тестостерона явился предиктором риска переломов (OR = 1,22; 95% ДИ 0,99–1,49). Сходные результаты были показаны в фрамингемском исследовании [36], включившем 39 мужчин с переломом бедра (OR = 6,5; 95% ДИ 2,9–14,3). Однако исследование Dubbo [37] выявило противоположные результаты: уровень общего тестостерона, а не эстрадиола явился предиктором риска переломов бедра (OR = 1,88; 95% ДИ 1,24–2,82) и внепозвоночных переломов (OR = 1,32; 95% ДИ 1,03–1,68).

По результатам различных исследований, уровень тестостерона коррелирует с возрастом, но, как показывает анализ с учетом коррекции по возрасту, не является предиктором потери костной массы [38, 39]. Поэтому трудно оценить влияние уровня тестостерона в целом на потерю костной массы у мужчин [40]. Тем не менее явный гипогонадизм у мужчин приводит к нарушению метаболизма кальция [41], снижению костной массы [42–44] и переломам позвонков [45, 46].

■ В 2010 г. затраты в связи с остеопорозом в ЕС составили 39 млрд евро, из них прямые затраты на лечение переломов насчитывают 26 млрд, на восстановление после переломов – 11 млрд и на фармакопрофилактику – 2 млрд евро.

Особый интерес представляют результаты крупного исследования MrOS Sweden [47], включившего 2 639 мужчин (средний возраст 75 лет), в котором было выявлено, что только свободный эстрадиол ($p < 0,001$), а не тестостерон явился независимым предиктором переломов у пожилых мужчин.

Одним из факторов, рассматриваемых в связи с влиянием на МПК у мужчин, является избыточная выработка пролактина [48–50]. Установлено, что длительная гиперпролактинемия нередко сопровождается развитием остеопенического синдрома [51–52]. Механизм снижения костной массы при гиперпролактинемии полностью не ясен [40]. Результаты нескольких исследований позволили предположить [53, 54], что при гиперпролактинемическом гипогонадизме резорбция кости преобладает над образованием. У мужчин с пролактиномой отмечается снижение МПК [55]. По результатам исследования Kayath M.J. и соавт. [56] длительный гипогонадизм у пациентов с пролактиномой прямо коррелирует с низкими значениями МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра ($p = 0,04$; $r = 0,6$). В других исследованиях [48, 57] показано, что у мужчин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом отмечалось достоверное снижение МПК предплечья ($p < 0,001$), позвоночника ($p = 0,003$) и шейки бедра ($p < 0,05$).

Дефицит витамина D также является доказанным фактором риска ОП [58]. При этом витамин D оказывает многообразное влияние на костную ткань. D-гормон представляется одним из ключевых эндокринных факторов регуляции образования паратгормона, оказывает прямое супрессивное влияние на его синтез и высвобождение, а также подавляет его эффекты на кость.

Другим механизмом его действия является синтез 24,25(ОН)₂D-минорного активного метаболита, который имеет важное значение для заживления микропереломов и формирования микроскопических костных мозолей [59]. Также получены доказательства анаболического эффекта данного метаболита в отношении скелета [60–63]. D-гормон стимулирует экспрессию трансформирующего фактора роста-β и инсулиноподобного фактора роста II, а также повышает плотность рецепторов инсулиноподобного фактора роста I, что обуславливает пролиферацию остеобластов и их дифференцировку. Кроме того, повышение плотности костной ткани под влиянием D-гормона связывают также с ускорением синтеза коллагена I типа и белков костного матрикса (остеокальцина и остеоопонтина), которые играют важную роль в минерализации и метаболизме костной ткани [64, 65].

Известен и положительный эффект D-гормона в отношении функций скелетных мышц, ортостатической устойчивости и снижения риска падений. Он регулирует метаболизм кальция в мышечной ткани, контролируя тем самым акт сокращения и расслабления мышц [66]. Скелетные миоциты экспрессируют рецепторы D-гормона [67], при этом возрастное ослабление мышечной силы и повышенная склонность к падениям объясняются снижением плотности этих рецепторов или их аффинности и снижением концентрации D-гормона в крови. У лиц пожилого возраста выявлена положительная корреляция между мышечной силой и концентрацией D-гормона в сыворотке крови [68, 69].

При оценке взаимосвязи уровня 25(ОН)-витамина D в сыворотке крови мужчин с ОП и переломами были получены неоднозначные результаты. Так, в исследовании Szulc P. [70] у мужчин пожилого и старческого возраста уровень 25(ОН)-витамина D слабо коррелировал с МПК бедра ($r = 0,12$) и всего тела ($r = 0,11$). Однако, по данным другого исследования [71], у мужчин в возрасте 75 лет и старше была отмечена корреляция скорости снижения МПК в бедренной кости с низким значением 25(ОН)-витамина D, зависящая от возраста. Во многих исследованиях [72, 73] получена взаимосвязь между низкой концентрацией 25(ОН)-витамина D и риском переломов у постменопаузальных женщин. Следует отметить, что большинство исследований [74–76] выполнялось на смешанных выборках, и их результаты также подтверждают взаимосвязь между наличием дефицита 25(ОН)-витамина D и риском остеопоротических переломов. По мнению Holick M.F. [77], дефицит или недостаточность витамина D, вызывая развитие вторичного гиперпаратиреоза, вносит существенный вклад в потери костной массы у мужчин. Гиперпаратиреоз является достаточно частой причиной развития вторичного ОП у мужчин.

Функция ПТГ заключается в поддержании постоянной концентрации уровня кальция в сыворотке крови. Его секреция паращитовидными железами повышается в ответ на гипокальциемию [78]. Механизм действия ПТГ складывается из нескольких ключевых звеньев: во-первых, усиливается реабсорбция кальция в почках и, как следствие, снижается его выведение с мочой; во-вторых, повышается активность ренальной α-гидроксилазы, что стимулирует синтез 1,25-(ОН)₂-витамина

D (таким образом, ПТГ опосредованно оптимизирует всасывание кальция в тонком кишечнике); в-третьих, увеличиваются потери фосфата с мочой и снижается уровень фосфата крови. Долговременное сохранение баланса кальция осуществляется за счет действия ПТГ на синтез 1,25-(ОН)₂-витамина D и, следовательно, на всасывание кальция в кишечнике. Воздействуя на почки, ПТГ способствует снижению тубулярной реабсорбции фосфата и повышению канальцевой реабсорбции кальция, что приводит к повышению концентрации кальция в крови.

При первичном гиперпаратиреозе нарушен механизм подавления секреции ПТГ в ответ на гиперкальциемию, в результате гиперпластические или опухолевые клетки паращитовидной железы секретируют избыточные количества ПТГ. Вторичный гиперпаратиреоз представляет собой адаптивный ответ на прогрессирующее нарушение уровня кальция и витамина D. В основе формирования вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с ОП чаще всего лежит дефицит витамина D, который приводит к гипокальциемии и закономерно активизирует повышенную секрецию ПТГ.

■ Результаты целого ряда исследований изменили представление о роли половых гормонов в метаболизме костной ткани у мужчин и показали ключевую роль эстрогенов в конечном формировании и минерализации костной системы.

Возрастание сывороточного ПТГ приводит к усилению костного ремоделирования, что вызывает снижение костной плотности, прежде всего в кортикальном слое [79]. Как установлено в клинических исследованиях [79–81], при измерении МПК у пациентов с первичным гиперпаратиреозом трабекулярная костная ткань в поясничном отделе позвоночника остается относительно сохранной, в то время как в шейке бедра она существенно снижается.

Концентрация ПТГ в сыворотке имеет сезонную вариативность и обратно зависит от концентрации витамина D, достигая максимально высокого уровня в конце зимы и низкого уровня в конце лета [82, 83]. В многочисленных клинических исследованиях [84–88] показано, что у пожилых людей с переломом бедра или без него отмечалось увеличение концентрации ПТГ, вызванное дефицитом витамина D.

Установлено, что у мужчин, так же как и у женщин, с возрастом повышается секреция паратиреоидного гормона [89–91]. Однако, как считает Kennel K.A. и соавт. [92], доказать непосредственную роль ПТГ в этиологии потери костной массы у мужчин с возрастом очень трудно. При этом было выявлено, что повышение уровня ПТГ приводит к усилению костной резорбции в большей степени у пожилых мужчин (возраст 70–78 лет), чем у молодых (40–50 лет). Однако у пожилых мужчин по сравнению с женщинами в постменопаузе в меньшей степени выражен дефицит половых гормонов, что приводит к ослаблению воздействия ПТГ на костную резорбцию.

Гормоны щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин) непосредственно стимулируют резорбцию костной ткани [93], следствием чего является повышение костного

обмена [94]. Гистометрические исследования, проведенные Eriksen E. [95], показали, что при избыточной секреции тиреоидных гормонов возрастает скорость костного ремоделирования за счет одновременного увеличения количества остеокластов и остеобластов. В конечном итоге цикл ремоделирования при избытке тиреоидных гормонов характеризуется отрицательным балансом, т. к. повышение костеобразования не компенсирует высокую степень резорбции. Этот дисбаланс между формированием и резорбцией кости проявляется общим снижением костной массы у больных с гипертиреозом [96]. При этом потеря костной массы более выражена в костях периферического, а не центрального скелета [97].

В существующих клинических рекомендациях [12] пациентов с тиреотоксикозом относят к группе риска развития остеопороза и возникновения переломов, особенно шейки бедра. Известно, что костные потери обратимы при правильном лечении данного состояния [98, 99].

В многочисленных исследованиях [100–108] проводился анализ влияния гипотиреоза и лечения гормонами щитовидной железы на развитие остеопороза и переломов. При этом в большинстве проведенных работ не было получено существенной достоверной взаимосвязи между этими состояниями. Однако Sheppard M.C. и соавт. [109], исследуя большую когорту пациентов в Великобритании, при анализе с коррекцией по различным факторам риска установили взаимосвязь между терапией L-тироксином в дозе более 107 мкг/сут и переломами бедра у мужчин (ОР = 1,69; 95% ДИ 1,12–2,56; $p = 0,01$).

Синдром гиперкортицизма (синдром или болезнь Иценко – Кушинга) объединяет группу тяжелых заболеваний, развитие и клиническая картина которых обусловлены повышенным эндогенным образованием кортикостероидов. Ежегодно число заболевших женщин составляет в различных возрастных группах 4,7–8,2 на 1 млн населения, мужчин – 0,3 на 1 млн [110–112]. При этом заболевании остеопороз выявляют у 50–95% больных. При обследовании 259 пациентов с эндогенным гиперкортицизмом в Эндокринологическом научном центре РАМН ОП был обнаружен у 91% обследованных, переломы тел позвонков или ребер – у 58% [113]. Для ОП при эндогенном гиперкортицизме прежде всего характерно поражение костей осевого скелета – тел позвонков, ребер, костей таза и свода черепа, развитие асептического некроза головки бедренной кости. Центральное звено в патогенезе ОП на фоне эндогенного гиперкортицизма занимает нарушение превращения витамина D в D-гормон (кальцитриол) в почках в результате прямого угнетения активности 1 α -гидроксилазы, а также прямого подавляющего действия их на остеобластическую функцию (замедление созревания клеток – предшественников остеобластов, ингибирование стимулирующего эффекта простагландинов и ростовых факторов и усиление ингибирующего действия ПТГ на зрелые остеобласты).

Одновременно с этим избыток глюкокортикоидов замедляет абсорбцию кальция в кишечнике и уменьшает реабсорбцию кальция в почках, это приводит к транзиторной гипокальциемии, что, в свою очередь, стимулирует секрецию ПТГ и усиливает резорбцию костной ткани. Таким образом, один

из механизмов развития ОП при этом связан с развитием вторичного гиперпаратиреоза [113].

Определенный вклад в подавление костеобразования вносит снижение продукции тестостерона у мужчин, обусловленное как нарушением секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, так и прямым эффектом глюкокортикоидов на продукцию тестостерона в яичках. Кроме того, при повышенном содержании глюкокортикоидов наблюдается снижение секреции кальцитонина, эстрадиола у женщин и эстрона у мужчин, которые являются, в свою очередь, ингибиторами резорбции костной ткани [114].

Таким образом, частота вторичного ОП у мужчин достигает 40–60%, и наиболее часто причиной развития данного заболевания и его осложнений в виде переломов костей являются нарушения выработки различных гормонов. Именно поэтому для установления этиологии развития ОП у каждого отдельного пациента требуется индивидуальный тщательный диагностический поиск, т. к. верификация истинной причины ОП является основой для успешного лечения пациента.

Согласно Российским клиническим рекомендациям 2012 г. [115], лабораторное обследование мужчины с ОП или с подозрением на него включает обязательную оценку уровня 25(ОН)-витамина D и тестостерона в сыворотке крови. Кроме того, для установления причины формирования ОП могут потребоваться лабораторные исследования и других гормонов, которые оказывают влияние на снижение МПК и развитие переломов костей: 17-эстрадиола, пролактина, ПТТ, гормонов щитовидной железы, АКТГ, кортизола.

Отбор мужчин для лечения ОП осуществляется на основе оценки риска развития переломов. Лечение назначается лицам мужского пола с высоким риском переломов, включая [116]:

- наличие перелома бедра и позвонков, не связанного с высокоэнергетической травмой;
- при МПК – $T \leq -2,5$ SD в позвоночнике, бедренной кости и шейке бедра;
- в США – при $-1,0 < T > -2,5$ SD в сочетании с результатами абсолютного риска (FRAX) $\geq 20\%$ (основные переломы) и $\geq 3\%$ (бедро);
- в других странах – в соответствии с национальными рекомендациями;
- при длительной терапии ГК в дозе $> 7,5$ мг/сут.

Рекомендации по немедикаментозному лечению ОП у мужчин не отличаются от таковых для лиц женского пола. Что касается медикаментозного лечения, то выбор лекарственных препаратов при мужском ОП ограничен в связи с отсутствием исследований и соответствующей регистрации ряда лекарственных средств. В связи с этим в РФ при ОП у мужчин назначаются азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, золедроновая кислота) и стронция ранелат; деносумаб зарегистрирован для мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию [115]. Кроме того, золедроновая кислота имеет отдельное показание по профилактике новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости.

