

Особенности постменопаузального остеопороза

 С.Л. Постникова

*Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета
с курсом госпитальной терапии Московского факультета РГМУ*

Остеопороз (ОП) — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся прогрессирующим снижением костной массы в единице объема кости по отношению к нормальному показателю у лиц соответствующего пола и возраста, нарушении микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышенной хрупкости костей и увеличению риска переломов от минимальной травмы и даже без таковой.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, проблема ОП стоит на 4-м месте по значимости после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарного диабета. Это объясняется не только широкой распространенностью ОП, особенно среди лиц старших возрастных групп, но и частой инвалидизацией и высокой летальностью от осложнений. Заболевание может длительно протекать “безмолвно” (латентный период), клинически манифестируя уже переломами костей. Лечение и реабилитация больных ОП, осложненным переломами костей, требует значительных материальных затрат. Поэтому особую актуальность приобретают мероприятия, направленные на раннюю диагностику ОП, выявление лиц группы риска и профилактику заболевания.

В 1983 г. было предложено выделять **два типа ОП**: постменопаузальный (или пресенильный, тип I) и сенильный (тип II).

Постменопаузальный остеопороз (ПМОП) связан с ускоренной потерей костной массы у женщин в течение 15–20 лет после прекращения менструаций и сопровождается возникновением переломов костей с

преимущественно трабекулярным строением (позвонков, дистальных отделов лучевой кости).

Сенильный ОП характерен для мужчин и женщин старческого возраста, проявляется потерей костной массы как в трабекулярной, так и в кортикальной кости, что приводит к переломам шейки бедра.

Постменопаузальный и сенильный ОП являются наиболее распространенными видами ОП, составляющими до 85% всех остеопений.

Патогенез ПМОП

В возрасте, характерном для ПМОП, возникает повышенная активность остеокластов при уменьшении их апоптоза. Резорбция кости преобладает над формированием новой ткани, что приводит к ежегодной потере >3% костной массы. Качественные изменения кости, возникающие в этот период, представляют собой истончение остеонных структур, перфорацию трабекулярных пластинок, деструкцию горизонтальных связей. Эти возрастные особенности у женщин усугубляются растущим **дефицитом эстрогенов**, который и является главной причиной развития ПМОП.

Эстрогены играют важную роль в формировании скелета и в предотвращении потери костной массы. На всех основных типах костных клеток (остеокласты, остеобласты и остециты) обнаружены рецепторы к эстрогенам. Эстрогены предотвращают резорбцию костной ткани путем подавления активности остеокластов. Известно, что недостаток эстрогенов вызывает активацию новых костных ремоделирующих еди-

ниц, что приводит к ускоренной потере костной массы независимо от причин гипофункции яичников. Заместительная терапия эстрогенами высокоэффективна для предотвращения ПМОП и существенно снижает частоту переломов лучевой кости и позвоночника. Однако механизмы действия эстрогенов на костную ткань до конца не ясны. Учитывая данные о недавно изученных рецепторах к эстрогенам на остеобластах, было высказано предположение об их прямом влиянии на костную ткань. Также существует гипотеза, согласно которой дефицит эстрогенов ведет к уменьшению продукции **кальцитонина**, что вызывает усиление костной резорбции. Она подтверждается данными о том, что уровень базального и стимулированного кальцитонина в период постменопаузы ниже у женщин с ОП, а применение эстрогенов нормализует исходно сниженный уровень кальцитонина. Другой непрямой механизм развития остеопении на фоне дефицита эстрогенов связывают со снижением синтеза активного метаболита **витамина D** и уменьшением абсорбции кальция в кишечнике. Имеются и данные о том, что эстрогены изменяют чувствительность костных клеток к **паратиреоидному гормону**, замедляя стимулированную им резорбцию костной ткани, и ингибируют коллагеназную активность макрофагов (которые, вероятно, служат предшественниками остеокластов).

Низкий уровень **андрогенов** (вследствие снижения их продукции в инволютивных яичниках) может играть роль дополнительного механизма в развитии ПМОП, поскольку андрогены стимулируют костеобразование. Интересно, что гиперандрогения у женщин с гирсутизмом поддерживает нормальную массу кости, несмотря на крайне низкий уровень эстрогенов. Обсуждается значение прогестин в постменопаузальной потере костной массы.

Предполагается, что определенную роль при ПМОП играет выброс **цитокинов**, которые считаются истинными медиаторами

резорбции кости, и подавление факторов роста.

К факторам патогенеза ПМОП относят также **снижение физической активности** и связанный с естественными процессами старения **дефицит рецепторов к витамину D**.

Распространенность ПМОП

По данным широкомасштабных эпидемиологических исследований в США среди женщин старше 65 лет компрессионные переломы тел позвонков были выявлены в 27% случаев.

Результаты Европейского многоцентрового исследования (EVOS—EPOS) с использованием рентгеновской морфометрии показали, что частота остеопоротических деформаций тел позвонков в России незначительно отличается от стран Западной и Восточной Европы, но существенно ниже, чем в Скандинавии, составляя 7,5% среди мужчин и 8,8% среди женщин.

Диагностика ПМОП

Клинически ПМОП, как правило, проявляется болевым синдромом, обусловленным переломами (чаще — тел позвонков). У части больных обнаруживается бессимптомное снижение высоты тел позвонков или их клиновидная деформация при плановом рентгенологическом обследовании по поводу другого заболевания. Однако при сборе анамнеза устанавливается снижение роста у пациентки, появление “круглой” спины и “выступающего” живота, жалоб на утомляемость и ноющие боли в спине.

При ОП возможны 4 типа боли в спине:

- острая боль при “свежем” переломе позвонка, иррадиирующая по типу корешковой боли в грудь, живот или бедро и резко ограничивающая движения; она бывает резкой в течение 1–2 нед, усиливается при минимальных движениях, затем постепенно стихает за 2–3 мес;
- боль, связанная со снижением высоты тел позвонков; она является следствием

увеличения поясничного лордоза, компенсирующего увеличение передне-задней кривизны в месте перелома;

- при множественных компрессионных переломах хроническая умеренная или слабая боль в спине может персистировать из-за механического сдавливания связок, мышц или мест их прикрепления;
- выраженный кифоз и снижение роста может быть причиной боли от давления на ребра, на гребни подвздошных костей, межverteбральные суставные поверхности; вследствие этого может развиться дегенеративный артрит.

При анализе жалоб и анамнеза необходимо уточнить возможность наличия вторичного остеопороза или других видов остеопении.

Инструментальные методы диагностики:

- визуальный анализ рентгенограмм скелета;
- однофотонная и двухфотонная абсорбциометрия;
- моноэнергетическая и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия;
- количественная компьютерная томография;
- ультразвуковая костная денситометрия.

С учетом накопленных знаний относительно риска развития ПМОП следует проводить скрининговые исследования минеральной плотности костной ткани у всех женщин в возрасте 45–55 и 65 лет.

Дифференциальная диагностика

При выявлении генерализованной остеопении необходимо проводить дифференциальный диагноз между первичным ОП (к которому относят и постменопаузальный, и сенильный ОП) и многочисленной группой вторичных остеопорозов и остеопении.

Традиционные лабораторные исследования не выявляют отклонений при **первичном ОП**. Примерно в 25–30% случаев

ПМОП можно обнаружить признаки повышенного обмена: гиперкальциурию натощак, повышение экскреции оксипролина, а также повышенный уровень остеокальцина в крови, а в моче — пиридинолина или деоксипиридинолина.

Для подтверждения **вторичного ОП** важен диагностический поиск, направленный на выявление эндокринных заболеваний, патологии почек, пищеварительной системы и т.д. В этих случаях ОП редко бывает единственным и ранним симптомом заболевания.

Однако существуют заболевания (например, костная форма первичного гиперпаратиреоза), при которых начальным признаком может быть генерализованный ОП. Клинически он может проявляться болями в костях (чаще — конечностей), болезненностью при их пальпации, изменениями походки, мышечной слабостью, похуданием, жаждой, снижением аппетита. Нередки патологические переломы костей конечностей, встречаются компрессионные переломы тел позвонков. Дифференциально-диагностическими рентгенологическими признаками могут служить субпериостальная резорбция концевых фаланг и наличие кист в длинных трубчатых костях и костях таза. Из лабораторных данных характерно сочетание гиперкальциемии с гипофосфатемией, значительно повышенная активность общей щелочной фосфатазы, гиперкальциурия и гиперфосфатурия, резкое повышение экскреции оксипролина и высокий уровень паратиреоидного гормона в крови.

Важна дифференциальная диагностика с миеломной болезнью (плазмоцитомой), необходимо помнить и о возможности костных метастазов различных опухолей.

Тщательно собранный анамнез играет главную роль в диагностике ОП, вызванного приемом глюкокортикостероидов, тиреоидных гормонов, противосудорожных препаратов и других лекарств, а также

ОП, связанного со злоупотреблением алкоголем.

Лечение и профилактика ПМОП

Лечение и профилактика ОП являются двуединой задачей. **Основными целями лечения ОП служат:**

- замедление потери костной массы;
- предотвращение переломов костей;
- уменьшение выраженности болевого синдрома;
- улучшение общего состояния;
- расширение двигательной активности;
- максимальное восстановление трудоспособности и улучшение качества жизни.

Для лечения ПМОП применяют те же препараты, что и для лечения других форм ОП. Их подразделяют на препараты, замедляющие костную резорбцию, стимулирующие костеобразование, многопланового действия или с неустановленным механизмом действия.

Соли кальция применяются или в комплексе с другими антиостеопоротическими средствами, или для первичной профилактики ПМОП.

Как показывает ряд исследований, при ПМОП могут быть признаки как повышенного, так и низкого уровня костного обмена. Проведено сравнение группы больных с высоким костным обменом, низкой костной массой и высоким уровнем остеокальцина и группы с нормальными показателями костного обмена. Высказано предположение, что во второй группе снижена способность к формированию кости на уровне индивидуальных остеобластов. Лечение антирезорбтивными средствами (эстроген-гестагенные препараты, бисфосфонаты, кальцитонин) подавляло костный обмен. Эти широко распространенные препараты теоретически могут быть эффективны при ОП с высоким уровнем костного ремоделирования. Из-за повышения костного обмена в ближайший период после наступления менопаузы все антире-

зорбтивные препараты эффективны, но в поздней менопаузе у части больных костный метаболизм снижен, и их эффективность может быть ограничена.

При ПМОП патогенетически обоснованным методом лечения считается применение **эстрогенов** в течение 5–10 лет после наступления менопаузы. Тем не менее известно, что дефицит эстрогенов не является единственной причиной развития ПМОП. Было показано, что в постменопаузальном периоде отмечается снижение уровня кальцитонина в крови. Этот факт теоретически обосновал назначение **препаратов кальцитонина** при ПМОП. В настоящее время наибольшее распространение получил синтетический кальцитонин лосося — **Миакальчик**, который в 20–40 раз превосходит по активности кальцитонин человека. Миакальчик представлен в двух формах: раствор для инъекций и назальный спрей. Существуют методики непрерывного или курсового лечения. При курсовом лечении кальцитонин применяют в течение 2–3 мес с 2-месячными перерывами на протяжении 3–5 лет. Более удобной формой является назальный спрей Миакальчика, инстилляцию рекомендуется делать 1 раз в день (на ночь) по 200 МЕ.

Многочисленные клинические плацебо-контролируемые исследования показали достоверный анальгетический эффект и увеличение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в лучевой кости и поясничных позвонках, а также снижение уровня маркеров костной резорбции в крови и моче через 12–24 мес терапии Миакальчиком. К настоящему времени убедительно доказана способность Миакальчика предотвращать возникновение переломов вследствие ОП.

В 5-летнем многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании **PROOF (Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures)** принимали участие 1255 больных ПМОП. Было зарегистрировано снижение риска новых переломов тел

позвонков на 36% у пациентов, получавших Миакальцик в дозе 200 МЕ интраназально в постоянном режиме, по сравнению с пациентами контрольной группы, принимавшими препараты кальция и витамин D. Риск возникновения множественных переломов позвонков в группе Миакальчика был ниже на 45%.

Влияние Миакальчика на костную ткань у женщин (n = 91) с ПМОП и переломами позвонков оценивалось в ходе 2-летнего рандомизированного плацебоконтролируемого исследования **QUEST (Qualitative Effects of Salmon Calcitonin Therapy)**. Изучались эффекты ежедневного приема Миакальчика (интраназально 200 МЕ/сут) и 500 мг кальция на качество кости, МПКТ и костный обмен. Качество кости оценивали с помощью магнитно-резонансной микроскопии архитектоники трабекулярной кости в области запястья и бедра, а также гистоморфометрии биоптата из крыла подвздошной кости. Лечение Миакальчиком в течение 24 мес привело к статистически достоверному улучшению качества кости, а гистоморфометрия свидетельствовала о стимуляции костеобразования — было выявлено значимое повышение числа остеобластов.

Таким образом, Миакальцик (кальцитонин лосося) является эффективным средством для лечения постменопаузального остеопороза. Его длительное применение приводит к достоверному снижению частоты

переломов (в первую очередь, позвонков) и улучшению качества кости.

Помимо собственно антиостеопоротического действия, Миакальцик оказывает быстрый, выраженный и стойкий анальгетический эффект. Миакальцик в форме интраназального спрея обладает выраженной анальгетической активностью и реже вызывает побочные эффекты (тошнота, снижение аппетита, покраснение лица, ушей, чувство жара).

Одновременно с применением препаратов кальцитонина необходимо обеспечить достаточное содержание кальция в рационе и дополнительный прием препаратов кальция (600–1200 мг элементарного кальция в день).

Рекомендуемая литература

- Беневоленская Л.И. Остеопороз — актуальная проблема медицины // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 1. С. 4–7.
- Маличенко С.Б., Королевская Л.И. Первичный остеопороз // Рус. мед. журн. 2004. № 7. С. 483–487.
- Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: Руководство для врачей. М., 2000. 196 с.
- Торопцова Н.В., Демин Н.В., Беневоленская Л.И. Миакальцик — назальный спрей: эффективность и переносимость при лечении постменопаузального остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 1999. № 2. С. 12–13.
- Silverman S.L., Chisnut C. et al. Salmon calcitonin nasal spray in osteoporosis: accrued 5-year worldwide data of the PROOF study // Bone. 1998. V. 23. Suppl. 5. S. 174.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить
в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” — 44 руб.,
на один номер — 22 руб.
Подписной индекс 81610.