

лечения уровень МПК (СО) составлял $-0,97 \pm 1,11$ (1,3; -2,5) (рис. 8). Выявлено значительное снижение МПК: $r=0,98$, $p<0,001$ (рис. 9).

У женщин IV группы исходный уровень МПК (СО) составлял $0,65 \pm 1,21$ (1,23; -1,5) (рис. 10). Оценена МПК через год наблюдения: МПК (СО) составляла $-0,24 \pm 1,14$ (1,8; -2,0) (рис. 11). Не выявлено изменения МПК: $r=0,22$, $p<0,35$ (рис. 12).

Выводы

У обследованных женщин репродуктивного периода риск развития остеопороза в $32,5 \pm 6,45\%$ минимален; существует высокий риск развития остеопороза в $46,25 \pm 7,5\%$; высокий риск перелома костей выявлен в $21,25 \pm 11,08\%$ случаев.

На фоне гипозстрогении, обусловленной приемом гестагенов, отмечается увеличение минеральной плотности кости ($p<0,5$). Применение агонистов гонадолиберина и антагонистов гонадотропинов значительно снижает МПК ($p<0,001$).

Женщинам с гипозстрогенией медикаментозного генеза показано проведение профилактики развития остеопороза.

Поступила 10.08.07 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации: Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. проф. Л. И. Беневоленской и проф. О. М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 171.

2. Лазебник Л. Б., Маличенко С. Б. Остеопороз: Методическое руководство. М., 1997. О. М. Медикаментозные методы лечения остеопороза // Consilium-medicum, 2005, № 1, Том 07.

3. Лесняк О. М. Остеопороз позвоночника // Consilium-medicum, 2004. № 8. Том 06.

4. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И., Аникин С. Г. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья среди городского населения России // Остеопороз и остеопатии. 1999, № 3. С. 2–6.

5. Рожинская Л. Я. Постменопаузальный и сенильный остеопороз: современные возможности диагностики, профилактики и лечения // Consilium-medicum. 2003, № 12. Том 05.

6. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л. И. Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.

7. Роузвиз Сильвия К. Гинекология / Под ред Э. К. Айламазяна. М.: МЕДпресс-информ, 2004.

8. Юрьева Д. Б. Препарат кальцитонина в лечении и профилактике постменопаузального остеопороза (клиническая лекция) // Consilium-medicum. Гинекология. 2004, № 4, Том 06.

V. A. NOVIKOVA

ARIABILITY OF MINERAL BONE DENSITY DURING DRUG – DEPENDENT HYPOESTROGENIA

Annotation: mineral bone density depends from estrogen level. Drug-dependent hypoestrogenia results in bone loss. DEXA - investigation of mineral bone density and real possibility to decrease the risk of osteoporosis depended bone fracture.

V. A. НОВИКОВА

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СНИЖЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ У ЖЕНЩИН ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС КГМУ (зав. кафедрой д. м. н., профессор О. К. Федорович), г. Краснодар

Остеопороз (ОП) – это системное заболевание скелета, сопровождающееся уменьшением количества вещества в единице объема без существенных изменений соотношения органического и минерального компонентов кости. Кость становится хрупкой, возможен внезапный ее перелом, не адекватный травме. ОП при начальных стадиях имеет бессимптомное течение, поэтому называется “скрытым вором”. Снижение минеральной плотности кости в сочетании с микропереломами проявляется болевым синдромом различной локализации. Значительная потеря костной массы осложняется деформацией костей скелета [1–3].

ОП наряду с остеомалацией, почечной и гиперпаратиреоидной остеодистрофиями, болезнью Педжета относится к метаболическим остеопатиям – гетерогенной

группе широко распространенных заболеваний костной ткани, для которых типичны снижение плотности кости и высокий риск переломов. Риск преждевременной смерти у женщин старше 50 лет в период менопаузы от ишемической болезни сердца – 31,0%, перелома шейки бедра – 2,8%, рака молочной железы – 2,8%, рака эндометрия – 0,7% [12].

Характерным признаком жизнедеятельности кости является ее непрерывная перестройка. Разные типы костей обладают неодинаковой метаболической активностью, в силу чего генерализованный процесс в первую очередь затрагивает те отделы скелета, скорость метаболического оборота которых выше. Убыль трабекулярной кости, которая метаболически более

активна, чем кортикальная, начинается в норме у женщин с 30–35 лет, при этом теряется 0,6–2,4% в год. С 40 лет весь костный скелет теряет до 0,4% в год. Потеря костной плотности считается физиологичной, если она не превышает одного стандартного отклонения от показателя нормы. Снижение костной плотности до 1,0 г/см² считается “пороговой” величиной, дальнейшее ее снижение чревато развитием переломов [7].

Фундаментальное значение кальция в жизнедеятельности организма отражается в его депонировании до 99% от общего количества в костной ткани. Содержание кальция в плазме крови: 2,48±0,29 ммоль/л, где он представлен белково-связанной, комплексно-связанной и ионизированной фракциями. Интерес для физиологических процессов представляет ионизированный кальций (1,13±0,12 ммоль/л).

Уровень кальция в крови ниже 1,7 ммоль/л приводит к судорогам, тетании. Костная ткань имеет первостепенное значение в регуляции кальциевого обмена. Костный матрикс состоит из двух фаз: органической и неорганической. Органическая фаза (35% костного матрикса) представлена в основном коллагеном (95%) и неколлагеновыми протеинами [1, 2].

В женском организме отмечаются особенности ремоделирования кости. Благоприятными для развития ОП выделяют два критических периода: 1) период накопления пиковой массы кости, генетически детерминированной, во время которого прекращается эндохдральное окостенение; 2) период пиковой массы (у женщин соответствует 25–35-летнему возрасту).

Существует множество неблагоприятных факторов воздействия на ремоделирование костной ткани в перспективе развития остеопороза. В зависимости от степени выраженности и длительности взаимодействия на организм неблагоприятных факторов генетически детерминированная костная масса может не сформироваться, от чего перспектива развития ОП в будущем становится наиболее вероятной.

После формирования пиковой костной ткани обмен кости происходит путем её ремоделирования.

Цикл ремоделирования: **активация остеокластов → разрушение старой кости → активация остеобластов → построение новой костной ткани.**

Клетки кости дифференцированы согласно выполняемой функции. Остеобласты – «строители» кости, обеспечивающие синтез органического матрикса кости, отложение остеоида, депонирование кальция, минерализацию кости. Остеокласты – «разрушители» кости, обеспечивающие резорбцию кости, деградацию коллагена, разрушение гидроксиапатита, выведение кальция в кровяное русло.

В интервале между возрастом пиковой массы и возрастом менопаузы не происходит роста кости, и ее обновление осуществляется за счет сбалансированной смены процессов резорбции и формирования. Процесс ремоделирования кости обладает высокой чувствительностью к нарушениям систем контроля костного обмена. При появлении факторов, способных нарушить костный обмен с преобладанием процессов резорбции, создаются все предпосылки для возникновения отрицательного кальциевого обмена со значительным потреблением этого минерала из костного депо. Снижение эстрогенной функции яичников катастрофически ускоряет процессы потери костной ткани.

Действительно, снижение уровня эстрогенов крови, особенно эстрадиола, приводит к повышенному

ремоделированию костной ткани (динамика превышает возрастные допущения) в сочетании с избыточной активностью остеокластов. В ответ на избыточное высвобождение кальция из костей секреция ПТГ имеет тенденцию к снижению, за счет чего снижается концентрация 1,25 (ОН)₂ вит. D, а следовательно, и всасываемость кальция. Снижение эстрогенов также приводит к изменению концентрации КТ, ИЛ-1, ИЛ-6, трансформирующих факторов роста, инсулиноподобных факторов, фактора некроза опухоли и др. Продукция и активность некоторых цитокинов также может регулироваться системой ПТГ/ витамин D. Например, ПТГ стимулирует синтез инсулиноподобных факторов роста в культуре костной ткани; инсулиноподобные факторы роста и трансформирующий фактор роста – β (оказывают модулирующее влияние на репликацию и активность остеобластов, а ПГЕ2 – фактор некроза опухоли и интерлейкины оказывают мощное стимулирующее воздействие на резорбцию. Продукция интерлейкинов при ОП повышается.

Снижение минерализации кости (или массы кости), соответственно, с возрастом является главным фактором переломов. Отмечен ряд факторов, которые рассматриваются как предикторы переломов. При отсутствии некоторой травмы перелом не случится, даже если плотность кости на 2,5 стандартных отклонения ниже нормы. Пороговая величина, необходимая для перелома, – 1,0 г/см², не зависит от пола, возраста и расы, характерна как для позвоночника, так и для бедренной кости.

Успех лечения ОП и предотвращения переломов кости во многом зависит от своевременности и точности диагностики этой патологии. Если ранее диагноз ОП устанавливался рентгенологически, а это было возможным при снижении костной массы на 30–50%, то сегодня благодаря достижениям в медицинских технологиях предоставлен широкий выбор диагностического оборудования. Измерение минеральной плотности кости получило особую важность в диагностике и управлении процессами трансформации костной ткани. Измерения используются для выявления: 1) риска развития переломов, 2) ускоренной потери костной ткани, 3) эффекта от лечения.

Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия, основанная на использовании рентгеновского излучения двух энергетических уровней, является наиболее информативной, точной, быстрой, представляет собой наибольшее достижение в технологии измерения костей за последние 20 лет.

Показаниями для исследования костного скелета являются:

1. Выявление ОП у пациентов с множественными анамнестическими факторами риска развития ОП.
2. Выбор тактики лечения больных, заболевание которых либо лекарственная терапия чревата развитием ОП.
3. Установление диагноза ОП у женщин, у которых на рентгенограммах костей выявлены участки просветления или минимальные деформации позвонков.
4. Определение целесообразности назначения эстрогенотерапии у женщин менопаузального периода.

Лечение ОП по Kuhlencordt (1976) основывается на 4 принципах:

1. Базисная терапия: воздействие на боль, чтобы избежать длительной иммобилизации, физиотерапия, физическая активность и диетические мероприятия.

Тест на выявление риска развития остеопороза

№	Вопрос	Варианты ответов	Ваш ответ
1	Ваш возраст	Моложе 50 лет (1) Старше 50 лет (6)	
2	Уменьшался ли ваш рост за последнее время?	Да (4) Нет (1)	
3	Ваш вес	Менее 60 кг (6) 60–70 кг (3) Свыше 70 кг (1)	
4	Есть ли у вас хронические заболевания: почек, желудочно-кишечного тракта, печени, эндокринные заболевания или заболевания костей, суставов?	Да (6) Нет (1)	
5	Были ли у вас переломы костей?	Да (6) Нет (1)	
6	Говорил ли вам врач, что у вас остеопороз (истончение костей)?	Да (4) Нет (1)	
7	Страдали ли ваши родители, родные братья, сестры остеопорозом?	Да (4) Нет (1)	
8	Принимали ли вы когда-нибудь кортикостероиды (стероиды) в виде инъекций или таблеток более 3 месяцев?	Да (6) Нет (1)	
9	Проводилось ли вам лечение голодом для снижения веса тела?	Да (4) Нет (1)	
10	Сколько времени вы ходите пешком каждый день?	Менее получаса (3) До 1 часа (2) Более 1 часа (1)	
11	Употребляете ли вы молочные продукты, сыры?	Каждый день (1) Через день (2) 1 раз в неделю (3)	
12	Ваш рост	Менее 155 см (4) 155–165 см (2) Выше 165 см (1)	
13	Был ли перелом шейки бедренной кости у родителей или ваших братьев, сестер в возрасте старше 50 лет?	Да (8) Нет (1)	
14	В каком возрасте у вас началась менструация?	До 15 лет (1) После 15 лет (4)	
15	У вас сейчас продолжается менструация?	Да (1) У вас менопауза (4)	
16	Если у вас менопауза: у вас физиологическая менопауза (после 50 лет), искусственная, развившаяся до 50 лет (после операции, на фоне приема препаратов)?	Физиологическая (3) Искусственная (6)	
17	Принимали ли вы женские половые гормоны до или в начале менструации?	Да (1) Нет (3)	
18	Замечали ли вы следующие симптомы во время менопаузы: приливы, депрессию, нарушение сна, повышение артериального давления, чувство жара, повышенную потливость, раздражительность?	Да (3) Нет (1)	
19	Страдаете ли вы в настоящее время болями в спине?	Да (3) Нет (1)	
20	Курите ли вы?	Да (2) Нет (1)	
21	Употребляете ли вы алкогольные напитки?	Вообще не пью (0) < 1 раз в неделю (1) > 1 раз в неделю (2)	
22	Бывали ли вы когда-нибудь прикованы к постели на период более 2 месяцев?	Да (2) Нет (0)	

2. Этиологическая терапия: касается только вторичного ОП, однако это только теоретическое стремление излечить вторичный ОП с компрессией позвонков воздействием на основное заболевание.

3. Патогенетическая терапия: цель лечения – добиться положительного обмена костной ткани, либо стимулируя формирование костной ткани, либо вызывая торможение ее резорбции, либо комбинируя оба метода.

4. Дополнительные мероприятия: ортопедическое (корсеты) или хирургическое лечение (при переломе).

Основной группой препаратов для патогенетического лечения остеопороза являются бисфосфонаты. Бисфосфонаты представляют собой аналог естественно образующихся пирофосфатов, встраиваются в костный матрикс, подавляют костную резорбцию, стимулируют образование новой кости. Бисфосфонаты обладают мощным влиянием на кость и могут уменьшать скорость минерализации. Показано, что при длительном приеме бисфосфонатов происходит остановка потери трабекулярной кости [10–12].

Механизм действия бисфосфонатов на костную ткань: связывание с гидроксипатитом на резорбтивной поверхности; прямое воздействие на остеокласты; нарушение метаболизма и функциональной активности остеокластов; индукция апоптоза за счет подавления биосинтеза холестерина и пренилирования белков, необходимых для поддержания структуры и функции остеокластов, ведущей к подавлению костной резорбции; индукция выработки остеобластами ингибиторов образования остеокластов; стимуляция образования новой кости.

Цель настоящего исследования – обосновать необходимость профилактики снижения минеральной плотности кости у женщин пременопаузального периода.

Материалы и методы исследования

Обследовано 20 женщин в возрасте от 44 до 50 лет, средний возраст $45 \pm 2,73$ года. Женщины распределены на две группы. В I группу включены 10 женщин, которым не проводилось лечение по восстановлению МПК. Во II группу включены 10 женщин, которым проводилась терапия, направленная на восстановление минеральной плотности кости.

Состояние минеральной плотности кости (МПКТ) оценивалось до лечения и через год на основании двухлучевой абсорбциометрии (DEXA), аппарат LUNAR. Определение МПК поясничных позвонков (L1–L4) и проксимального отдела бедренной кости: шейки бедра (Neck), большого вертела (Troch), межvertebral области (Inter), зоны Варда (Ward,s) и проксимального отдела бедренной кости в целом (Total). Согласно Т-критерию (СО – стандартное отклонение) трактовались состояние МПК:

<i>Норма</i>	Т-критерий выше -1,0 СО
<i>Остеопения</i>	Т-критерий между -1,0 СО и -2,5 СО
<i>Остеопороз</i>	Т-критерий ниже -2,5 СО
<i>Тяжелый остеопороз</i>	Т-критерий ниже -2,5 СО и указание на перенесенный низкотравматичный перелом

Прогнозирование риска развития остеопороза и необходимости дополнительных методов исследования проводилось на основании тест-анкет (табл. 1).

Интерпретация результатов

До 40 баллов. В настоящее время риск развития остеопороза минимален, так как отсутствуют его основные факторы.

41–60 баллов. Рекомендуется денситометрическое исследование костной ткани для выяснения исходных данных по минеральной плотности костей, так как присутствует достаточно большое количество факторов риска развития остеопороза.

Более 61 балла. Необходимо пройти денситометрическое исследование костной ткани и проконсультироваться с врачом о необходимости проведения специализированной терапии, так как имеется высокий риск перелома костей.

С целью эффективного восстановления минеральной плотности кости использовался препарат бонвива (ибадронат), бисфосфонат последнего поколения, в дозе 150 мг, однократный прием в месяц, длительность приема 6 месяцев.

Обоснование выбора препарата. Бонвива обеспечивает: снижение риска переломов позвонков на 62%; стойкое снижение риска позвоночных переломов на 59% через 1, 2 и 3 года лечения; снижение риска внепозвоночных переломов на 69% в группе повышенного риска у пациенток с тяжелым остеопорозом. Результаты повышения МПК при приеме бонвивы 1 раз

Таблица 2

Риск формирования остеопороза

Баллы	I группа N = 10	%	II группа N = 10	%
40 (риск минимален)	1	10	0	0
41–60 (высокий риск развития остеопороза)	7	70	5	50
Более 61 (высокий риск перелома костей)	2	20	5	50

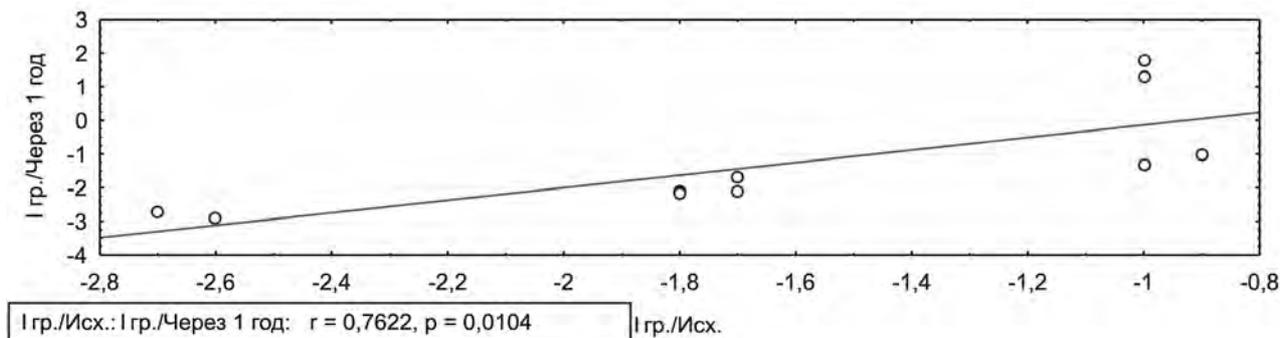


Рис. 1. МПК у женщин I группы, Т-критерий (СО)

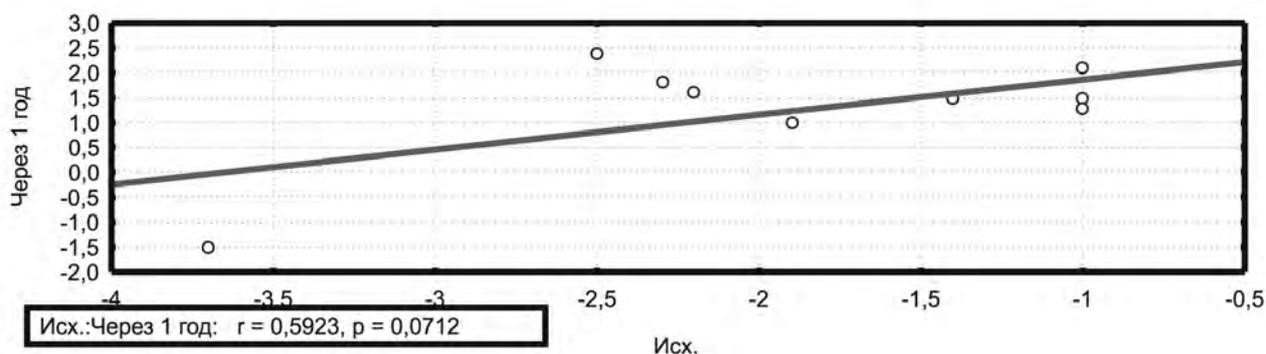


Рис. 2. МПК у женщин II группы, Т-критерий (СО)

в месяц выше, чем при ежедневном приеме. Однократный прием препарата объясняет дисциплинированность, приверженность пациентов в выполнении рекомендаций врача и, следовательно, наиболее благоприятный исход лечения.

Немаловажным фактором в лечении остеопороза, предусматривающем длительность не менее 1 года, является однократный прием препарата в месяц, что не «привязывает» пациента к ежедневному одно- или двукратному приему лекарственных средств в форме таблеток, внутримышечных инъекций или эндоназальных спреев, не создает психологической зависимости от режима приема препарата (ежедневный прием лекарственных средств в течение года значительно ухудшает самооценку пациента в плане здоровья).

Результаты исследований

У обследованных женщин выявлен риск развития остеопороза согласно тест-анкетированию. Выяснилось, что у преобладающего большинства женщин существует высокий риск развития остеопороза и перелома кости. Так, в I группе только у 1 (10%) женщины риск формирования остеопороза расценен как минимальный, у 7 (70%) женщин – высокий риск развития остеопороза, у 2 (20%) – высокий риск перелома костей. Во II группе ни у одной женщины не выявлен минимальный риск развития остеопороза, у ½ женщин определен высокий риск развития остеопороза, и у ½ высокий риск перелома костей (табл. 2).

Исходное состояние МПК у женщин I группы соответствовало у 4 (40%) норме (-0,9; -1,0), СО; у

четырех (40%) – остеопении (-1,7; -1,8), СО; у двух (20%) – остеопорозу (-2,6; -2,7), СО.

Исходное состояние МПК у женщин II группы соответствовало у 5 (50%) норме (-1,4; -1,0), СО; у трех (30%) – остеопении (-1,9; -2,3), СО; у двух (20%) – остеопорозу (-2,5; -3,7), СО.

Через один год наблюдения у женщин I группы состояние МПК соответствовало у трех (30%) норме (1,3; -1,3), СО; у пяти (50%) – остеопении (-1,7; -2,1), СО; у двух (20%) – остеопорозу (-2,7; -2,9), СО. Отмечено значительное снижение МПК ($p=0,01$) (рис. 2).

Через 1 год наблюдения и 6 месяцев приема препарата бонвива у женщин II группы состояние МПК соответствовало у девяти женщин (90%) норме (1,0; 2,4), СО; у одной (10%) – остеопении (-1,5; -1,5), СО, и ни у одной – остеопорозу. Не отмечено снижения МПК ($p>0,05$) (рис. 3).

Выводы

У обследованных женщин перименопаузального периода выявлен высокий риск развития остеопороза. Наличие: 1) неблагоприятных факторов для формирования полноценной пиковой костной массы, 2) модифицируемых и немодифицируемых факторов, приводящих к нарушению ремоделирования кости с усилением процессов резорбции, 3) естественного дефицита эстрогенов в перименопаузе – является условием для значительного снижения МПК до времени наступления естественной менопаузы.

Женщинам с высоким риском развития остеопороза и/или высоким риском перелома костей в

пременопаузе необходимо проводить профилактическое лечение, направленное на восстановление МПК. Эффективным препаратом, значительно улучшающим формирование кости, является бонвива (ибадронат). Прием препарата бонвива в дозировке 150 мг 1 раз в месяц в течение полугода предотвращает критическое снижение МПК ниже нормы, усугубление остеопении и остеопороза. Прием препарата бонвива соответствует основным критериям эффективного лечения остеопороза со стороны пациента, которыми являются: комплаентность, приверженность, упорство; значительно улучшает прогноз качества жизни в постменопаузе.

Поступила 10.08.07 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации: Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. проф. Л. И. Беневоленской и проф. О. М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 171.
2. Лазебник Л. Б., Маличенко С. Б. Остеопороз. Методическое руководство. М., 1997. О. М. Медикаментозные методы лечения остеопороза // Consilium-medicum, 2005, № 1, Том 07.
3. Лесняк О. М. Остеопороз позвоночника. Consilium-medicum, 2004, № 8. Том 06.
4. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И., Аникин С. Г. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья среди городского населения России // Остеопороз и остеопатии. 1999, № 3. С. 2–6.
5. Рожинская Л. Я. Постменопаузальный и сенильный остеопороз: современные возможности диагностики, профилактики и лечения // Consilium-medicum, 2003. № 12, Том 05.

6. Роузвиз Сильвия К. Гинекология / Под ред Э. К. Айламазяна. М.: МЕДпресс-информ, 2004.

7. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л. И. Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.

8. Юреньева Д. Б. Препарат кальцитонина в лечении и профилактике постменопаузального остеопороза (клиническая лекция) // Consilium-medicum. Гинекология, 2004, № 4. Том 06.

9. Carano A., Teitelbaum S. L., Knosek J. D., Schlesinger P. H., Blair H. C.

10. Sahni M., Guenther H. L., Fleisch H., Collin P., Martin T. J. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts.

11. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. J Clin Invest. 1990, № 85. P. 456–461.

12. Cumming S. R. et. al. Arch Int. 1989, № 159. P. 2445–2448.

13. J Clin Invest. 1993, № 91. P. 2004–2011.

V. A. NOVIKOVA

THE PROPHYLAXIS OF BONE LOSS PROVIDED DRUG-DEPENDENT HYPOESTROGENIA

Annotation: mineral bone density depends from estrogen level. Drug-dependent hypoestrogenia results in bone loss. Investigation of bone metabolism activity and mineral density apply the possibility for diagnosis the pathological bone loss. Prevention of mineral bone loss decrease the risk of osteoporosis depended bone fracture.