



© Д.Ф. Костючек,
Т.А. Душенкова, С.В. Ришук

Государственная медицинская
академия им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

■ Обследовано 89 женщин в возрасте от 45 до 65 лет из числа направленных на профилактический осмотр методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в трёх точках скелета (поясничном отделе позвоночника L1–L4, проксимальном отделе бедренной кости и дистальном отделе предплечья) с помощью аппарата QDR-4500 Elite фирмы Hologic, США. У каждой женщины в сыворотке крови проводилось определение уровня маркера резорбции кости (B-CrossLaps), уровня маркера образования кости (остеокальцин) и паратгормона на автоматическом анализаторе «Элексис» (1010 и 2010). Наиболее выраженные нарушения костной плотности у женщин пре- и постменопаузального возраста сопровождались повышением уровней B-CrossLaps, остеокальцина и паратгормона в сыворотке крови. B-CrossLaps является наиболее чувствительным биохимическим маркером снижения плотности костной ткани, предшествующий увеличению содержания остеокальцина и появлению денситометрических признаков остеопороза. На основании биохимических маркеров костного обмена (B-CrossLaps и остеокальцина) и оценки клиничко-анамнестических факторов риска, а также результатов денситометрии, разработан алгоритм ранней диагностики остеопороза у женщин пре- и постменопаузального возраста.

■ **Ключевые слова:** остеопороз у женщин пре- и постменопаузы; ранняя диагностика

Актуальность проблемы остеопороза определяется его широкой распространённостью, многофакторной природой, частой инвалидизацией, а в ряде случаев смертельными исходами в результате переломов проксимальных отделов бедренной кости [2, 5, 6, 25].

Распространённость остеопороза в женской популяции зависит, в первую очередь, от возраста больных, а также может варьировать в зависимости от региона проживания [7]. Развитие остеопороза и остеопении особенно характерно для женщин пре- и постменопаузального возраста. Вероятность их формирования зависит от продолжительности менопаузы, наличия симптомов климактерического синдрома, частоты и выраженности стрессорных реакций, неблагоприятной наследственности [3]. Известно, что одним из основных патогенетических факторов, определяющим снижение плотности костной ткани, является гипостроения, характерная для женщин пре- и особенно постменопаузального возраста [14, 15]. Однако не умаляется роль и других факторов, приобретающих своё значение с возрастом в формировании данного патологического процесса (снижение образования витамина D, гормона роста, инсулиноподобного фактора 1, возрастание влияния паратиреоидного гормона и т. д.) [17]. Особую актуальность в настоящее время приобретает раннее выявление и профилактика остеопороза у женщин пре- и постменопаузы, а также формирование групп риска на основании наиболее информативных биохимических и клиничко-анамнестических признаков. Известно, что широко в медицине для раннего выявления остеопороза и остеопении используется денситометрическое исследование [20], причём доказано, что наиболее информативна двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в трёх точках [3]. Однако наиболее чувствительными являются биохимические маркеры резорбции кости: карбокси- и аминотерминальные телопептиды коллагена I типа, A-CrossLaps и B-CrossLaps, галактозилоксилизин, костная тартратрезистентная кислая фосфатаза, оксипролин, пиридиновые поперечные связи коллагена I типа — пиридинолин и дезоксипиридинолин. Содержание их в крови и моче может возрастать ещё до появления денситометрических признаков разрежения костной ткани [4, 7, 16].

Поэтому целью нашей работы явилось совершенствование ранней диагностики и профилактики остеопороза и его осложнений у женщин пре- и постменопаузы с использованием наиболее информативных биохимических, рентгенологических и клиничко-анамнестических тестов.

Материалы и методы исследования

Обследовано 89 женщин в возрасте от 45 до 65 лет из числа направленных на профилактический осмотр в ЦМСЧ № 122 с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в трёх точках скелета (поясничном отделе позвоночника

L1–L4, проксимальном отделе бедренной кости и дистальном отделе предплечья). Потерю костной ткани оценивали с помощью аппарата QDR-4500 Elite фирмы Hologic, США, с использованием Т-критерия. Нормой считали значения, отклоняющиеся менее чем на 1 SD; отклонения от 1 SD до 2,5 SD расценивали как остеопению; отклонение более 2,5 SD — остеопороз.

Определение уровня маркера резорбции кости (В-CrossLaps), уровня маркера образования кости (остеокальцин) и паратгормона проводилось на автоматическом анализаторе «Элексис» (1010 и 2010) фирмы F. Hoffmann-La Roche с использованием тест-систем «Elecsys В-Cross-laps-serum», «Elecsys N-MID-остеокальцин» и набора реагентов «Elecsys-PTH» с моноклональными антителами. Определение их содержания (в нг/мл или пг/мл) проводилось с помощью калибровочной кривой, получаемой специальным для данного прибора способом калибровки по двум точкам, и референсной калибровочной кривой, получаемой от штрихового кода реактива.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ EpiInfo-6, Statcalcs и Excel и параметрических методов статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе уровней биохимических маркеров костного обмена (В-CrossLaps и остеокальцина) у женщин в возрасте 45 лет и выше была получена их неоднородность. Используя нормативные показатели (для В-CrossLaps — от 0,162 до 0,436 нг/мл, для

остеокальцина — от 11 до 32 нг/мл), все обследованные женщины были распределены на три группы. Первую составили 28 пациенток с нормальными показателями маркеров костного обмена, вторую — 30 женщин с нормальным уровнем остеокальцина и повышенными цифрами В-CrossLaps, в третью вошла 31 женщина с повышенным уровнем обоих показателей. Все пациентки с повышенным уровнем хотя бы одного из представленных маркеров ремоделирования костной ткани составили группу «высокого обмена», традиционно являющуюся группой повышенного риска в плане формирования остеопороза [12].

Как видно из таблицы, у женщин третьей группы средний возраст был достоверно больше, чем в первой группе и не отличался от возраста больных второй группы. Средний уровень В-CrossLaps был максимальным в третьей группе, в 1,6 раза меньше во второй и в 2,1 раза меньше в первой группе ($p < 0,001$). Обращает внимание более высокий средний уровень В-CrossLaps у больных с повышенными показателями остеокальцина по сравнению с пациентками второй группы, которые имели его нормальные цифры ($p < 0,001$). Аналогичная закономерность прослеживается в рассматриваемых группах по средним уровням остеокальцина: максимальный показатель определился у женщин третьей группы, в 1,6 раза меньше — во второй, в 2,1 раза меньше — в первой ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что, несмотря на наличие нормальных уровней остеокальцина, средние его величины у женщин второй группы достоверно превышали аналогичный показатель у пациенток первой группы ($p < 0,001$).

Сравнительная характеристика лабораторных и денситометрических показателей у обследованных женщин

№	Группы больных	N	Возраст M ± m лет	Результаты лабораторных тестов			Снижение костной плотности (на основании денситометрии)	
				В-CrossLaps M ± m нг/мл	остеокальцин M ± m нг/мл	паратгормон M ± m pmol/l	абс.	M ± m %
1	В-CrossLaps в норме Остеокальцин в норме	28	53,20 ± 1,20	0,37 ± 0,05	21,14 ± 1,02	56,95 ± 3,52	15	53,50 ± 9,40
2	В-CrossLaps выше нормы Остеокальцин в норме	30	55,50 ± 0,90	0,49 ± 0,02	27,89 ± 0,79	56,74 ± 2,68	16	53,30 ± 9,10
3	В-CrossLaps выше нормы Остеокальцин выше нормы	31	57,20 ± 1,00	0,77 ± 0,05	44,71 ± 1,42	71,82 ± 4,90	25	80,60 ± 7,00
Достоверность различия между группами			P_{1-3}^*	P_{1-2}^{***} P_{1-3}^{***} P_{2-3}^{***}	P_{1-2}^{***} P_{1-3}^{***} P_{2-3}^{***}	P_{1-3}^* P_{2-3}^{**}	P_{1-3}^* P_{2-3}^*	
* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — достоверное отличие между группами								

Средний уровень паратгормона был максимальным у женщин с повышенными В-CrossLaps и остеокальцином, достоверно меньше во второй и первой группах ($p < 0,01$ и $< 0,05$).

Нарушение костной плотности чаще, чем в остальных группах, наблюдалось у женщин с одновременным повышением В-CrossLaps и остеокальцина (у 80,6 % случаев). Во второй и первой группах указанный патологический процесс выявлялся с одинаковой частотой и составил примерно 53 %.

Таким образом, группа «высокого обмена» по вероятности формирования остеопороза у женщин пре- и постменопаузы неоднородна. Наибольшая частота снижения минеральной плотности костной ткани у рассматриваемого контингента больных коррелирует с повышенным уровнем маркера резорбции и костеобразования, что характеризует максимальное напряжение указанных взаимосвязанных процессов, участвующих в ремоделировании кости. В группе с изолированным повышением В-CrossLaps и с нормальными показателями обоих маркеров костного обмена частота нарушения плотности костной ткани была примерно одинакова. Поэтому увеличение уровня В-CrossLaps, вероятно, самый первый и наиболее чувствительный показатель снижения баланса в ремоделировании костной ткани в сторону её резорбции [11, 12, 21], который, однако, далеко не всегда предполагает появление денситометрических признаков снижения её плотности. Повышение уровня остеокальцина, вероятно, можно рассматривать как одну из компенсаторных реакций со стороны механизмов костеобразования, которая подключается при более выраженных уровнях резорбции кости. При данном сочетании мы уже наблюдаем в большом проценте случаев изменения денситометрических показателей плотности. Можно предполагать, что повышение уровня паратгормона в третьей группе, наряду с гипоэстрогенией, является одним из механизмов снижения плотности кости. Имеются данные N. Lavin [9], которые говорят о том, что у женщин в период менопаузы, при дефиците эстрогенов, повышается порог чувствительности клеток окоштитовидных желёз к кальцию, вследствие чего нарушается механизм подавления секреции паратгормона в ответ на гиперкальциемию. Избыток паратгормона ускоряет опосредованную остеобластами (через инсулиноподобный фактор роста 1 и цитокины) активацию остеокластов, приводящую к вымыванию кальция из костей и резорбции костной ткани.

На основании полученных данных нам представилась возможность построить алгоритм ранней диагностики и профилактики остеопороза

у женщин пре- и постменопаузального возраста (рис.). Суть алгоритма заключается в том, что женщинам, вступившим в период перименопаузы, следует в первую очередь проводить биохимическое исследование уровней маркеров костного обмена (В-CrossLaps и остеокальцина). Если по результатам обследования они попадают в третью группу (с повышенным уровнем В-CrossLaps и остеокальцина), то они подлежат обязательному денситометрическому исследованию и проведению (независимо от его результатов) лечебных мероприятий, так как этот контингент женщин, по нашим данным, имеет наибольшую вероятность формирования остеопороза. Лечение пациенток должно проводиться согласно общепринятым схемам с использованием препаратов заместительной гормональной терапии, препаратов кальция, витамина D, кальцитонина (миакальцик), бисфосфонатов [1, 8, 13, 19, 24]. В дальнейшем проводится профилактика осложнений, связанных с остеопорозом, которая должна быть направлена на коррекцию повседневной деятельности с целью минимизации факторов риска, предотвращения переломов, улучшения состояния мышечно-скелетной системы, а также уменьшения болевого синдрома [3, 22, 23].

Пациенток с изолированным повышением В-CrossLaps (вторая группа) или нормальными показателями маркеров (первая группа) необходимо оценивать на наличие клинико-анамнестических факторов риска. Наиболее значимыми являются неблагоприятная наследственность, наличие



Алгоритм отбора женщин в пре- и постменопаузе с целью ранней диагностики и профилактики остеопороза

менопаузы (особенно продолжительностью более 10 лет) и симптомов климактерического синдрома, частые и выраженные стрессорные реакции в анамнезе, клинические проявления гипоэстрогении в мочеполовой системе (например, атрофического кольпита с наличием или отсутствием кольпоклеяса), оперативные вмешательства в анамнезе по поводу опущения стенок влагалища, а также аднексэктомия (особенно двухсторонняя), приём лекарственных препаратов, способствующих формированию остеопороза [3, 10, 18]. При обнаружении одного из них, или особенно их сочетания, показана двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в трёх точках, и при обнаружении патологического процесса в костной ткани показано проведение терапии и профилактики осложнений, изложенных ранее. Женщины с нормальной плотностью костной ткани в дальнейшем подлежат наблюдению с систематическим определением уровней биохимических маркеров костного обмена (с кратностью 1 раз в 6 месяцев) и должны подвергаться профилактике остеопороза. Она включает назначение препаратов кальция и витамина D, высококалорийного питания с повышенным содержанием белка, ограничение курения и алкоголя, усиление дозированной физической активности [7].

При отсутствии клинико-anamnestических факторов риска считаем целесообразным наблюдение с систематическим определением уровней биохимических маркеров костного обмена с кратностью 1 раз в год и профилактикой остеопороза, изложенной ранее.

Выводы

1. Наиболее выраженные нарушения костной плотности у женщин пре- и постменопаузального возраста сопровождаются повышением уровней В-CrossLaps, остеокальцина и паратгормона в сыворотке крови.

2. В-CrossLaps является наиболее чувствительным биохимическим маркером снижения плотности костной ткани, предшествующей увеличению содержания остеокальцина и появлению денситометрических признаков остеопороза.

3. Биохимические маркеры костного обмена (В-CrossLaps и остеокальцина), клинико-anamnestические факторы риска, а также результаты денситометрии положены в основу алгоритма ранней диагностики и профилактики остеопороза у женщин пре- и постменопаузального возраста.

Литература

1. *Беневоленская Л.И.* Бисфосфонаты в терапии и профилактике остеопороза / Л.И. Беневоленская // Росс. Ревматология. — 1998. — № 2. — С. 2–9.
2. *Беневоленская Л.И.* Общие принципы профилактики и лечения остеопороза / Л.И. Беневоленская // Консилиум. — 2000. — Том 2, № 6. — С. 1–6.
3. *Душенкова Т.А.* Диагностика и профилактика остеопороза и его осложнений у женщин в постменопаузе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2005. — 18 с.
4. *Ермакова И.П.* Биохимические маркеры обмена костной ткани и их клиническое использование / И.П. Ермакова // Журнал «Лаборатория». — 2001. — № 1. — С. 3–5.
5. *Зазерская И.Е.* Остеопороз и репродуктивная система женщины: методическое пособие для студентов, врачей интернов, клинических ординаторов НИИАиГ, СПбГМУ / И.Е. Зазерская, Д.А. Ниаури, В.Л. Эммануэль [и др.]. — СПб.: СОТИС, 1998. — 46 с.
6. *Насонов Е.Л.* Остеопороз: стандарты диагностики и лечения / Е.Л. Насонов // Консилиум. — 2001. — Том 3, № 9. — С. 1–10.
7. Остеопороз (этиология, диагностика, лечение): пер. с англ. / под ред. Л. Риггз, Л.Д.М. Мелтон. — СПб.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», «Невский диалект», 2000. — 560 с.
8. *Шаповаленко С.А.* Применение препарата Кальций Д3 Никомед для профилактики стероидного остеопороза у женщин с ранней менопаузой / С.А. Шаповаленко // Остеопороз и остеопения. — 1999. — № 1. — С. 46–48.
9. Эндокринология: Руководство: пер. с англ. / Ред. Н. Лавин; Пер. с англ. В.И. Кандрора, Э.А. Антуха, Т.Г. Горлиной; Ред. пер. А.В. Тимофеев. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
10. *Christiansen C.* Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women / C. Christiansen, B. Riis, P. Roedro // Lancet. — 1987. — Vol. 1(8542). — P. 1105–1108.
11. *Delmas P.D.* Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis / P.D. Delmas // Osteoporosis: etiology, diagnosis and management / eds. Riggs B.L., Metton L.J. — N.-Y.: Raven Press, 1988. — 297 p.
12. *Delmas P.D.* For the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis / P.D. Delmas, R. Eastell, P. Garnero [et al.] // Osteoporosis International. — 2000. — Vol. 6. — P. 2–17.
13. *Heaney R.P.* Calcium, dairy products and osteoporosis / R.P. Heaney // J. of the American College of Nutrition. — 2000. — Vol. 19, № 2. — P. 83–99.
14. *Johnell O.* Age and set patterns of hip fractures: changes in 30 years / O. Johnell, B. Nilsson, K.J. Obrant [et al.] // Acta Orthop. Scand. — 1984. — Vol. 55. — P. 290–292.
15. *Lindsay R.* Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis / R. Lindsay, J. Tohme // Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 76. — P. 290–295.
16. *Looker A.C.* Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future direction / A.C. Looker, D.C. Bauer, C.H. Chesnut [et al.] // Osteoporosis Int. — 2000. — Vol. 11, № 6. — P. 467–480.
17. *Manolagas S.C.* Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis / S.C. Manolagas // Endocr. Rev. — 2000. — Vol. 21, № 2. — P. 115–37.
18. *Morrison N.A.* Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles / N.A. Morrison, J.L. Qi, A. Tokata [et al.] // Nature. — 1994. — Vol. 367. — P. 284–287.
19. *Plosker G.L.* Intranasal Salkatonin (salmon calcitonin): a review of its pharmacological properties and role in the management of postmenopausal osteoporosis / G.L. Plosker, D. VcTavish // J. Drug. Aging. — 1996. — Vol. 8, № 5. — P. 378–400.
20. *Puins S.H.* The role of quantitative ultrasound in the assessment of bone: a review / S.H. Puins, H.L. Jorgensen, L.V. Jorgensen [et al.] // Clinical Physiology. — 1998. — Vol. 18, № 1. — P. 3–17.
21. *Ristelli J.* Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide type 1 collagen: a new serum marker of bone collagen degradation / J. Ristelli, I. Eloraa, S. Niemi [et al.] // Clin. Chem. — 1993. — Vol. 39. — P. 635–640.

22. *Sinaki M.* A new back support in rehabilitation of osteoporosis program-exercise: posture training support / M. Sinaki // Osteoporosis / eds. C. Christiansen, K. Overgaard. — Copenhagen: Osteopress ApS, 1990. — Vol. 3. — P. 1355–1357.
23. *Sinaki M.* Bone mineral content: relationship to muscle strength in normal subjects / M. Sinaki, J.L. Opitz, H.W. Wahner // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1974. — Vol. 55 — P. 508–512.
24. *Udoff L.* Combined continuous hormone replacement therapy: a critical review / L. Udoff, P. Langenberg, E. Adachi // Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 86, № 2. — P. 306–316.
25. World Health Organisation. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO Technical Report. — Series 843. — Geneva: WHO, 1994.

EARLY DIAGNOSTICS AND PREVENTION OF OSTEOPOROSIS IN THE WOMEN OF PRE- AND POSTMENOPAUSAL AGES

Kostjuchek D.F., Dushenkova T.A., Rishchuk S.V.

■ **Summary:** 89 women at the age of 45–65 years are examined within the bounds of routine inspection. Examination was carried

out by the method of dual-energy x-ray absorptiometry in three points of skeleton (the lumbar part of backbone L1–L4, the proximal part of femur and distal part of forearm) by means of device QDR-4500 Elite of firm Hologic, USA. The marker of bone resorption (B-CrossLaps), the marker of bone formation (osteocalcin) and parathyroid hormone in blood serum of each woman were measured on the Elecsys 1010 and 2010 automated analyzer (Roche).

The most expressed disorders of bone density in women of pre- and postmenopausal ages were accompanied by increase of levels B-CrossLaps, osteocalcin and parathyroid hormone in blood serum. B-CrossLaps is the most sensitive biochemical marker of decrease in bone density; this marker precedes increase of osteocalcin level and occurrence of densitometric signs of osteoporosis. On the basis of biochemical markers of bone turnover (B-CrossLaps and osteocalcin) and estimation of clinical-anamnestic risk factors, as well as being based on results of densitometry, the algorithm of early diagnostics of osteoporosis in the women of pre- and postmenopausal ages is developed.

■ **Key words:** osteoporosis in pre- and postmenopausal women; early diagnostics