

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГИПОЭСТРОГЕНИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ГЕНЕЗА НА СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ

Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС КГМУ

В современной гинекологии сохраняет актуальность проблема неуклонного роста доброкачественных гиперплазий в органах женской репродуктивной системы: миомы матки, гиперпластические процессы эндометрия, эндометриоза. Нефизиологическая гиперплазия тканей отчасти объясняется молекулярно-биологическими нарушениями в процессах апоптоза – физиологического «суицида» клеток. Процесс апоптоза, неоангиогенеза, инвазии и пролиферации отражается в уровне экспрессии белков bcl-2, bax, Ki67 (Сидорова И. С., Коган Е. А., Унанян А. Л., 2007). Общность молекулярных звеньев патогенеза нефизиологической гиперплазии в органах женской репродуктивной системы объясняет сочетание миомы матки, эндометриоза, гиперпластических процессов эндометрия. Так называемый синдром Линча II характеризуется наличием «семейных» множественных аденокарцином: эндометрия, прямой кишки, яичника, молочных желез. Отмечено, что при эндометриозе определяется высокий уровень экспрессии матриксных металлопротеиназ, которые определяют способность к инвазии эндометриоидных гетеротопий (Сидорова И. С., 2007).

Нефизиологическая гиперплазия в органах женской репродуктивной системы вызывает онкологическую настороженность и требует своевременной диагностики и адекватного лечения. Консервативное лечение пролиферативных процессов в женской половой сфере основывается на подавлении эстрогеновой насыщенности в организме. С этой целью широко применяются препараты, обладающие гипозэстрогенным эффектом: гестагены, агонисты и антагонисты гонадотропных гормонов, антиэстрогены. Длительный прием части лекарственных средств дает поздний побочный эффект – развитие вторичного медикаментозного остеопороза, системного заболевания костной ткани, характеризующегося снижением минеральной плотности кости и повышением её хрупкости. Ятрогенный генез снижения минеральной плотности кости требует выбора новых подходов в лечебно-диагностическом алгоритме ведения гинекологических больных с пролиферативными процессами в женской половой сфере.

Остеопороз (ОП) относится к системным метаболическим заболеваниям скелета, характеризуется снижением массы костей и нарушениями микроархитектоники костной ткани, приводит к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов [4]. Роль половых гормонов в патогенезе ОП несомненна. Снижение уровня эстрогенов приводит к повышению чувствительности клеток кости к остеорезорбтив-

ному действию ПТГ, а уровень КТ, в норме снижающий число и активность остеокластов, при этом снижается. Местные факторы ремоделирования кости могут быть синтезированы самими костными клетками или родственными клетками, например, хрящевыми и кровяными. По классификации Canalis и соавт. (1990), к факторам, синтезированным костными клетками, относят: инсулиноподобные факторы (IGF) – благодаря этому фактору увеличивается число остеобластов и в известной степени стимулируется их дифференцировка; трансформирующие факторы роста (TGF)-TFG-A (трансформирующий фактор роста – α) и TFG-B (трансформирующий фактор роста – β). Основная функция TFG-B – стимуляция пролиферации клеток предшественников остеобластического ряда и активация остеобластами синтеза коллагена путем ускорения дифференцировки. К факторам роста, выделяемым кровяными клетками, относят: интерлейкин-1 (IL-1), который стимулирует костную резорбцию, репликацию костных клеток, является связующим звеном в процессах формирования и резорбции кости. У женщин в постменопаузе продукция ИЛ-1 и ИЛ-6 моноцитами повышается, а увеличенный синтез ИЛ-1 может быть частично предотвращен путем лечения эстрогенами и прогестероном.

Известно, что понижение насыщенности организма эстрогенами приводит к следующим результатам: 1) снижает уровень кальцитонина и, следовательно, кальцитриола в почках, что ведет к снижению всасывания кальция в кишечнике и реабсорбции его в почках; 2) повышает уровень паратормона за счет увеличения рецепторов к нему в костных клетках, усиливает резорбирующее действие ПТГ даже при неизменной его концентрации; 3) уменьшает активность 1- α гидроксилазы в почках, нарушает продукцию кальцитриола, усугубляя нарушение всасывания кальция в кишечнике и реабсорбцию его в почках; 4) повышает экскрецию кальция с мочой; 5) затрудняет поступление и депонирование кальция в кости; 6) нарушает синтез коллагена I типа.

Латентный период развития остеопороза начинается за 4 года до менопаузы. То есть в пременопаузальном периоде закладывается основа потенциально возможных травм и переломов костей. Постепенная потеря минеральной плотности кости у женщин в пре- и постменопаузальном периоде получила название «безмолвной эпидемии», потому что патологическая подоплека системной патологии костной ткани, характеризующейся изменением архитектоники и повышением хрупкости

кости, происходит в пременопаузальном периоде на фоне возникающего и прогрессирующего эстрогенодефицита. Терапия доброкачественных гиперпластических процессов в органах репродуктивной женской системы, подавляя эстрогеновую насыщенность организма, создает дополнительные условия для патологического снижения минеральной плотности кости, развития остеопороза.

Цель исследования – оценить изменения минеральной плотности кости у женщин с гипозэстрогенией медикаментозного генеза в зависимости от препарата, обуславливающего гипозэстрогению.

Материалы и методы исследования

Обследовано 40 женщин в возрасте от 42±0,67 года (пременопаузальный возрастной период). В зависимости от препарата, обуславливающего гипозэстрогению, выделено 3 клинические группы и 1 группа сравнения.

I группа – 45 женщин с гипозэстрогенией медикаментозного генеза,

I – 10 женщин - агонисты Гн-РГ (золадекс 3,6 мг 1 раз в 28 дней, п/к в течение 6 месяцев);

II – 10 женщин – антагонисты гонадотропных гормонов (даназол 400–600 мг/сут. в течение 6 месяцев);

III – 10 женщин – гестагены (дидрогестерон 40 мг/сут., с 5-го по 25-й день менструального цикла в течение 6 месяцев);

IV группа – 10 женщин без доброкачественных гиперплазий в женской репродуктивной системе.

Определение минеральной плотности кости (МПК) проводилось на основании денситометрического исследования позвоночника до лечения и через год на основании двухлучевой рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), аппарат LUNAR. Согласно Т-критерию (СО – стандартное отклонение) трактовалось состояние МПК:

Диагноз	Критерий МПК
Норма	МПК в пределах 1,0 СО от средних показателей молодых здоровых взрослых (Т-критерий выше -1,0 СО)
Остеопения	МПК между -1,0 СО и -2,5 СО от показателей молодых здоровых взрослых (Т-критерий между -1,0 СО и -2,5 СО)
Остеопороз	МПК ниже, чем на -2,5 СО, от показателей молодых здоровых взрослых (Т-критерий ниже -2,5 СО)
Тяжелый остеопороз	Т-критерий ниже -2,5 СО и указание на перенесенный низкотравматичный перелом

Таблица 1

Исходная МПК

Группа	Норма		Остеопения		Остеопороз	
	Кол-во женщин		Кол-во женщин		Кол-во женщин	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
I n=10	3	30	7	70	0	0
II n=10	6	60	2	20	2	20
III n=10	5	50	3	30	2	20
IV n=10	8	80	0	0	1	10

Анализ полученных результатов

Подтверждая литературные данные, не у всех обследованных женщин пременопаузального периода выявили нормальное состояние МПК (табл. 1). МПК соответствовала норме у 3 (30%) женщин I группы, 6 (60%) женщин II группы, 5 (50%) женщин III группы и 8 (80%) женщин IV группы. Остеопения выявлена у большинства женщин

I группы – 70%, у 20% женщин II группы и 30% III группы, ни у одной женщины IV группы. МПК соответствовала остеопорозу у 20% женщин II и III групп, 10% – IV группы.

Гипозэстрогения медикаментозного генеза в зависимости от используемого препарата в различной степени отразилась на состоянии минеральной плотности кости (табл. 2). У женщин I группы

МПК через 6 месяцев

Группа	Норма		Остеопения		Остеопороз	
	Кол-во женщин		Кол-во женщин		Кол-во женщин	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
I n=10	0	0	6	60	4	40
II n=10	2	20	4	40	4	40
III n=10	8	80	4	40	0	0
IV n=10	7	70	1	10	1	10

произошло значительное снижение МПК: ни у одной МПК не соответствовала норме, у 4 (40%) обнаружен остеопороз; во II группе остеопения выявлена у 4 (40%) женщин и остеопороз у 4 (40%). У женщин III группы, получавших гестаген, отмечено улучшение показателей МПК: ни у одной женщины не выявлен остеопороз, у 80% МПК соответствовала норме, у 40% – остеопении. Необходимо отметить, что остеопения выявлена у женщин, исходно отнесенным по состоянию МПК к остеопорозу.

Выводы

У женщин пременопаузального периода отмечена тенденция к снижению минеральной плотности кости. Гипоэстрогения медикаментозного генеза отражается на состоянии минеральной плотности кости: длительный прием (не менее 6 месяцев) агонистов Гн-РГ и антагонистов гонадотропных гормонов способствует снижению МПК. Применение гестагенов, в частности дидрогестерона по 40 мг в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла в течение 6 месяцев, не только не снижает МПК, но и увеличивает её.

Прогестерон может представлять собой альтернативу эстрогенам, особенно у женщин с доброкачественными гиперплазиями в женской репродуктивной системе. Некоторое сродство к глюкокортикоидным рецепторам способно обеспечить эффективную профилактику снижения МПК при стероидном остеопорозе. Отмечена эффективность применения прогестерона: восстановление трабекулярной кости и стабилизирующее влияние на кортикальную у больных с остеопорозом [2, 4].

Перед проведением консервативного лечения гиперпластических процессов у женщин пременопаузального периода рекомендуется исследование минеральной плотности кости. При состоянии МПК ниже нормальных значений необходимо проведение лечения по восстановлению костной ткани.

Поступила 22.11.2007

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорова И. С., Коган Е. А., Унанян А. Л. Эндометриоз тела матки и яичников: Методическое руководство. М., 2007.
2. Клинические рекомендации: Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. проф. Л. И. Беневоленской и проф. О. М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 171.
3. Лазебник Л. Б., Маличенко С. Б. Остеопороз. Методическое руководство. М., 1997. О. М. Медикаментозные методы лечения остеопороза // Consilium-medillum, 2005, № 1. Том 07.
4. Лесняк О. М. Остеопороз позвоночника // Consilium-medillum, 2004, № 8. Том 06.
5. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л. И. Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.
6. Роузвиза Сильвия К. Гинекология / Под ред Э. К. Айламазяна. М.: МЕДпресс-информ, 2004.
7. Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 285, 2001. P. 785–795.
8. DM et al. Vertebral Fractures and Mortality in Older Women. Archives of Internal Medicine. June 1999. Vol. 159, № 11.
9. International Osteoporosis Foundation (IOF) website International Osteoporosis Foundation (IOF). Osteoporosis in Europe: Indicators for Progress. 10 November 2004.
10. American Heart Association, 1996.
11. American Cancer Society, 1996.
12. Riggs BL & Melton LJ 3rd, Bone, 1995; № 17 (5 suppl). P. 505–511.

V. A. NOVIKOVA

THE INFLUENCE OF VARIANTS OF DRUG-DEPENDENT HYPOESTROGENIA IN BONE MINERAL DENSITY

The result of long-term drug-dependent hypoestrogenia is changes in bone mineral density. Alteration of bone mineral density depends from pharmacological group of drug-dependent hypoestrogenia. Progesterone may prevent pathological bone loss.