

ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОГО ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНОВ

Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС КГМУ

Остеопороз как системное метаболическое заболевание скелета характеризуется снижением минеральной плотности кости с нарушением её архитектоники, увеличением риска переломов при неадекватной травме/физической нагрузке и занимает равное место с сердечно-сосудистой, дыхательной, онкологической патологией по причине смертности и инвалидности.

В России статистических данных о распространенности остеопороза у женщин нет, так как отсутствует доступность точной диагностики и должное внимание к этой проблеме акушеров-гинекологов. По данным, полученным в результате обследования 204 женщин Краснодарского края в 2002 г. в возрасте от 17 до 55 лет, выяснилось, что остеопения выявлена у 35% женщин раннего репродуктивного периода, 31% женщин среднего репродуктивного периода, 36% – позднего репродуктивного периода и 29% – пременопаузального периода.

Дефицит эстрогенов, не связанный с процессами старения, обуславливает увеличение количества участков ремоделирования кости, смещает процесс ремоделирования кости в сторону преобладающей резорбции, при этом формируется отрицательный кальциевый баланс, который не всегда обратим. Чрезмерная активность остеокластов приводит к перфорации трабекул, изменению микроархитектоники костного скелета, снижает минеральную плотность кости, повышает риск возникновения переломов.

Согласно общепринятой классификации одним из вариантов вторичного остеопороза считается ятрогенный остеопороз, возникающий на фоне приема гонадотропинов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, производных фенотиазина и проч. Снижение продукции половых гормонов, мощных анаболических для формирования скелета, имея бессимптомное течение, приводит к развитию остеопенического синдрома (Марова Е. Г., 2003).

Целью настоящего исследования явилась разработка системы ранней профилактики патологического снижения минеральной плотности кости у женщин с гипозестрогенией медикаментозного генеза и адекватной коррекции снижения минеральной плотности кости.

Материалы и методы исследования

Выполнено комплексное обследование 80 женщин позднего репродуктивного периода в течение 6 месяцев терапии и 6 месяцев спустя: 60 женщин на фоне гипозестрогении медикаментозного генеза и 20 женщин, не принимающих эстрогеносупрессорную терапию.

Состояние минеральной плотности кости (МПКТ) оценивалось на основании двухлучевой рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), аппарат LUNAR.

Статистический анализ проводился при использовании статистического пакета SPSS 15.0, SYSTAT 11.

В зависимости от принимаемого препарата в качестве эстрогеносупрессорной терапии сформированы 3 клинические группы.

I группа – 20 женщин, принимающих гестагены; II группа – 20 женщин, принимающих агонисты гонадотропинов; III группа – 20 женщин, принимающих антагонисты гонадотропинов; в контрольную группу включены 20 женщин, не принимающих эстрогеносупрессорную терапию.

У обследованных женщин выявлен острый дефицит суточного потребления кальция и витамина D с пищей: суточное потребление кальция отмечено только у 3 (15%) женщин I группы, 2 (10%) женщин II группы, 5 (25%) женщин III группы, 5 (25%) женщин IV группы; суточную норму витамина D получают только 1 (5%) женщина I группы, 3 (15%) женщин II группы, 6 (30%) женщин III группы, 4 (20%) женщин IV группы.

Верифицирована минеральная плотность костной ткани у всех женщин исходно и через 12 месяцев наблюдения.

У женщин I группы исходно минеральная плотность кости ни в одном случае не соответствовала остеопорозу, остеопения выявлена у 8 (40%) женщин; у 12 (60%) женщин минеральная плотность кости соответствовала нормальным значениям. Через год наблюдения также ни у одной женщины не выявлен остеопороз, только у 6 (30%) остеопения. На фоне терапии гестагенами в течение 6 месяцев у женщин не только не уменьшилась минеральная плотность кости, но и выявлена тенденция к её увеличению и стабильному состоянию к 12-му месяцу наблюдения. Отмечено статистически достоверное увеличение минеральной плотности кости у женщин I группы ($p < 0,01$; Pearson Correlation 0,988). Выявлены благоприятное влияние приема гестагенов в течение 6 месяцев на состояние минеральной плотности, способность гестагенов увеличивать минеральную плотность кости.

У женщин II группы исходно в 2 (10%) случаях выявлен остеопороз; в 10 (50%) случаях – остеопения, в 8 (40%) случаях – норма. Через год наблюдения у 3 (15%) женщин выявлен остеопороз; в 13 (65%) случаях – остеопения, в 4 (20%) случаях минеральная плотность кости соответствовала норме. Отмечено значительное снижение минеральной плотности кости у женщин II группы на фоне терапии агонистами Рг-Гн в течение 6 месяцев ($p < 0,01$; Pearson Correlation 0,981).

У женщин III группы исходно ни в одном случае не выявлен остеопороз; в 8 (40%) случаях – остеопения, в 12 (60%) случаях минеральная плотность кости соответствовала норме. Через год наблюдения у 1 (5%) женщины выявлен остеопороз; в 8 (40%) случаях – остеопения, в 11 (55%) случаях минеральная плотность кости соответствовала норме. Отмечено значительное снижение минеральной плотности кости у женщин III группы ($p < 0,01$; Pearson Correlation 0,927) на фоне терапии антагонистами гонадотропных гормонов.

У женщин IV группы исходно ни в одном случае не выявлен остеопороз; в 1 (5%) случае – остеопения, в 19 (95%) случаях минеральная плотность кости соответствовала норме. Через год наблюдения ни у одной женщины не выявлен остеопороз; в 2 (10%) случаях – остеопения, в 18 (90%) случаях минеральная плотность кости соответствовала норме. У женщин IV группы не выявлено отличий в минеральной плотности кости исходно и через год наблюдения (p ns; Pearson Correlation 0,222). Тем не менее заслуживает особенной настороженности наличие у 10% женщин остеопении.

Следуя Клиническим рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу (2005), для проведения патогенетической коррекции низкого уровня минеральной плотности кости было решено применять препараты, во-первых, подавляющие костную резорбцию, улучшающие костное формирование; во-вторых, допустимые к применению у всех женщин, независимо от имеющейся экстрагенитальной патологии (например, нейроэндокринный синдром выявлен у 19 (24%); нарушение функции щитовидной железы в анамнезе выявлено у 8 (1%); в-третьих, отвечающие опорным пунктам эффективного лечения со стороны пациента: комплаентности (соблюдению терапевтического режима), приверженности.

По результатам денситометрии, проведенной через 12 месяцев наблюдения, все женщины распределены следующим образом: у 4 (5%) выявлен остеопороз, у 29 (38%) – остеопения, у 47 (57%) – норма. Таким образом, женщинам с остеопорозом и остеопенией назначена терапия, направленная на подавление костной резорбции и стимуляцию костного формирования.

Препаратом выбора у 28 женщин явился КОК (ярина – этинилэстрадиол 0,03 мг, дроспиренон 3 мг) по контрацептивной схеме в течение 6 месяцев. У 5 женщин не представилось возможным назначить КОК в связи с наличием противопоказаний (подозрение на злокачественные новообразования, заболевания печени, тромбофлебит в стадии обострения, язвенная болезнь в стадии обострения, миома матки более 12 недель беременности). Поэтому 10 женщинам (2 женщины с остеопорозом – Т-критерий: $-2,7 \pm 0,1$ и 8 женщин с остеопенией – Т-критерий: $-2,0750 \pm 0,0590$) для восстановления минеральной плотности кости назначен препарат бонвива (1,5 мг 1 раз в месяц в течение 6 месяцев).

Учитывая дефицит алиментарного поступления кальция и витамина D, всем женщинам назначили препарат Ideos® (карбонат кальция 1250 мг, холекальциферол 400 МЕ) в течение 6 месяцев.

Всем женщинам назначался курс физических упражнений, направленных на улучшение мышечной тяги на костную ткань и предотвращение переломов костной ткани.

В результате применения препарата ярина у женщин всех групп выявлено статистически достоверное

увеличение минеральной плотности кости: у женщин I группы Т-критерий увеличился с $-1,7439 \pm 0,2375$ до $0,648309 \pm 0,73945$ ($p < 0,01$), у женщин II группы с $-1,9533 \pm 0,2596$ до $0,768354 \pm 0,85338$ ($p < 0,01$), у женщин III группы с $-1,6995 \pm 0,2138$ до $0,438722 \pm 0,51283$ ($p < 0,01$), у женщин IV группы с $-0,15 \pm 0,3411$ до $0,327638 \pm 0,63892$ ($p < 0,05$).

Достоверно значимое увеличение минеральной плотности кости выявлено и у женщин, применявших бонвиву. У женщин II группы с $-2,875 \pm 0,4349$ до $0,3882 \pm 0,2242$ ($p < 0,01$), у женщин III группы с $-2,4875 \pm 0,4995$ до $0,1873 \pm 0,5354$ ($p < 0,01$). Значит, применение бонвивы в течение 6 месяцев привело к достоверно значимому увеличению минеральной плотности кости у женщин позднего репродуктивного периода.

Применение Ideos® в монорежиме у женщин I–III групп не привело к изменению минеральной плотности кости. У женщин IV группы отмечено статистически достоверное увеличение минеральной плотности кости ($p < 0,05$). Следовательно, применение суточного количества кальция и витамина D у женщин позднего репродуктивного периода без проведения эстрогеносупрессорной терапии приводит к увеличению минеральной плотности кости. У женщин, которым проводилась эстрогеносупрессорная терапия, применение препаратов кальция и витамина D в монорежиме не приводит к статистически достоверному увеличению минеральной плотности кости.

Выводы

У женщин позднего репродуктивного 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.

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

У женщин при снижении минеральной плотности кости необходима компенсация отрицательного кальциевого баланса и восполнение дефицита кальция и витамина D в суточном рационе. Комбинация кальция и витамина D необходима при лечении остеопороза с использованием КОК, ЗГТ, бисфосфонатов, препаратов кальцитонина, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов.

Поступила 4.12.2007

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л. Б., Маличенко С. Б. Остеопороз: Методическое руководство. М., 1997.
2. Ревел П. А. Патология кости. М.: Медицина, 1993. Руководство по остеопорозу. М.: Бином, 2003.
3. Л. И. Беневоленская. Общие принципы профилактики и лечения остеопороза // Consilium-medicum. 2000. Т. 2. № 2.
4. Дедов И. И., Марова Е. И., Рожинская Л. Я. Остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения: Метод. пособие для врачей. М., 1999. С. 62.

5. 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.

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

7. Торопцова Н. В. Профилактика постменопаузального остеопороза: роль препаратов кальция и витамина D // Consilium-medicum. Гинекологическая эндокринология. 2005, № 9. Том 07.

8. Рожинская Л. Я., Дзеранова Л. К., Марова Е. И. и др. Применение кальция и витамина D для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе // Остеопороз и остеопатии. 2001, № 1. С. 29–33.

9. Маличенко С. Б. Постменопаузальный симптомокомплекс: роль кальция и витамина D в развитии, профилактике и лечении клинических проявлений эстрогенного дефицита // Consilium-medicum. Ревматология, 2005, № 8. Том 07.

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

11. Oelkers W. Drospirenone, a progestagen with antimineralocorticoid properties: a short review // Molecul Cell Endocrinol 2004. Vol. 217. P. 255–261.

12. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice. 2003. Vol. 9 (6). P. 545–564.

V. A. NOVIKOVA

THE POSSIBILITY OF BONE DENSITY RECONSTRUCTION AFTER DRUG-DEPENDENT HYPOESTROGENIA

The alteration of bone metabolism depend from different factors such as drug-dependent hypoestrogenia, result in decrease bone mineral density. The main aim of the investigation was to evaluate pathological changes in bone metabolism in woman with drug-dependent hypoestrogenia.

В. А. НОВИКОВА

ОЦЕНКА КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ У ЖЕНЩИН С ДЕФИЦИТОМ ЭСТРОГЕНОВ

Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС КГМУ

Остеопороз (ОП) отражает системное нарушение метаболизма кости, характеризующееся снижением массы костей и нарушениями микроархитектоники костной ткани, которое приводит к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов [4].

В организме женщины ключевую роль в обменных процессах костной ткани играют эстрогены. Многие авторы называют костную ткань «третьим органом-мишенью» для половых гормонов. Эстрогены оказывают непосредственное влияние на костную ткань посредством воздействия на высокоспецифичные к ним рецепторы. Однако эстрогены способны модулировать взаимоотношение «остеокласт – остеобласт», активность костных клеток через такие факторы, как ТФР-β, ИПФР, интерлейкины 4, 10, 12 и др. Например, эстрогены стимулируют синтез ТФР-β, который, в свою очередь, ингибирует костную резорбцию за счет снижения активности остеокластов, усиления их апоптоза. Также эстрогены угнетают образование ТФР-α, который участвует в дифференцировке и усилении активности остеокластов. Эстрогены способны в течение нескольких часов инактивировать лизосомальную активность остеокластов [2–5].

Основные задачи лечения ОП: предотвращение возникновения новых переломов костей; замедление или прекращение потери массы кости (в идеале ее

прирост); нормализация процессов костного ремоделирования; уменьшение болевого синдрома, расширение двигательной активности; улучшение качества жизни пациента.

Согласно Клиническим рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу (2005), выбор препарата для восстановления минеральной плотности кости зависит от степени тяжести остеопении, остеопороза (табл. 1).

Согласно проведенным исследованиям (МАТ Q3 2005, RMBC), существует препараты, которым в мировой практике отдается предпочтение при лечении ОП: кальцитонин (миакальцик, «Новартис»); бисфосфонаты (фосамакс, MSD); альфа-кальцидол (альфа-Д3-тева, «Тева»); препараты кальция (кальций-Д3-никомед, никомед); препараты стронция (бивалос, сервье); эстрогены (ливиал, органон, климакс, шеринг и др). Лидерами продаж в России считаются кальций-Д3-никомед и миакальцик.

С 2006 года в России зарегистрирован новый препарат группы бисфосфонатов бонвива (ибадронат). Исследования BALTO I и II продемонстрировали большее предпочтение и удобство приема лекарственного средства 1 раз в месяц: 71% больных предпочли прием бонвивы 1 раз в месяц ($p < 0,0001$), 77% больных нашли прием бонвивы 1 раз в месяц удобным ($p < 0,0001$) (Emkey R., et al. Curr Med Res Opin. 2005; vol. 21,