

Постменопаузальный остеопороз, контрацепция и заместительная гормонотерапия

В.Н. Прилепская, А.В. Ледина, О.И. Мальшева, К.А. Дрожжина

*НЦ АГиП РАМН (дир. - акад. РАМН, проф. В.И. Кулаков)
Научный центр экспертизы и государственного контроля
лекарственных средств (дир. - член-корр. РАМН В.П. Фисенко)
Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ММА
им. И.М. Сеченова*

Введение

Определение "остеопороз" было принято на международных конференциях 1991 и 1993 гг. и в настоящее время является общепризнанным во всем мире. Согласно ему остеопороз (ОП) - это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушениями микроархитектоники костной ткани, которое приводит к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов. Данное понятие включает в себя не только определение проявлений остеопороза в клинической практике, выражающееся возникновением переломов, но и его преклинических форм.

В последние годы ОП и его последствия расцениваются как одна из главных причин заболеваемости, смертности и возрастания медицинских расходов. Так, по данным В.Riggs и L.Melton, в 1986 г. приблизительно 1,3 млн случаев переломов, являющихся следствием остеопороза, стоили системе здравоохранения США более 10 млрд долл. В связи с увеличением числа пожилых людей это заболевание становится большой проблемой здравоохранения. По приблизительным подсчетам, около 150 млн человек в мире (из них около 75 млн человек в Европе, Японии и США) страдают остеопорозом. В результате этого заболевания у каждой 3-4-й женщины в возрасте 50-55 лет и старше имеется риск переломов костей скелета (чаще запястья, позвонков, шейки бедра).

Согласно классификации системный ОП подразделяется на первичный и вторичный. К первичному ОП относится постменопаузальный (первый тип), сенильный (второй тип, или инволюционный), ювенильный и идиопатический. Ко вторичному ОП приводят заболевания эндокринной системы, органов пищеварения, почек, крови, ревматизм, а также другие заболевания и состояния.

Факторы риска развития ОП: женский пол, генетические или конституциональные, наследственные факторы (семейные формы, переломы у матери), хрупкое телосложение, длинная шейка бедра, позднее менархе (после 15 лет), ранняя менопауза (до 45 лет), более 3 родов или отсутствие родов, длительная лактация (более 6 мес), ранняя овариоэктомия, ановуляция, олиго-, аменорея. Неправильный образ жизни и питания: дефицит питания и кальция, злоупотребление кофе, алкоголем, курение, интоксикации, малоподвижный образ жизни, длительная иммобилизация, длительное парентеральное питание, низкая масса тела. К заболеваниям, предрасполагающим к развитию ОП, относятся нервная анорексия, гастродуоденальная и гепатобилиарная патология и связанная с ними мальабсорбция, первичный гиперпаратиреозидизм, тиреотоксикоз, первичный гипогонадизм, пролактинома, гиперкортицизм, ревматоидный артрит, хроническая обструктивная патология легких, хроническая неврологическая патология, хронические заболевания почек, диабет I типа, состояние после трансплантации, а также длительная терапия кортикостероидами, антикоагулянтами, антиконвульсантами, антацидами, хемотерапия, лечение гонадотропин-РГ (агонист или антагонист-терапия) и др.

Патогенез

Вероятность развития ОП у взрослого человека обусловлена двумя основными факторами, первым из которых является пиковая костная масса, или максимальное количество кости, которое человек может достичь в своей жизни. Формирование максимальной пиковой массы крайне важно в связи с тем, что от этого будет зависеть уровень потери кости в последующей жизни и, в частности, в постменопаузе. В процессе создания пиковой костной массы определяющее значение имеют генетические факторы.

Как правило, костная масса достигает максимального значения в возрасте 18-20 лет, когда доминируют процессы костеобразования. Диета, гормональные и механические факторы играют важную роль в формировании массы кости, а различные патогенные влияния могут приводить к низкому ее значению.

Вторым фактором, обуславливающим развитие ОП, является скорость потери кости в течение жизни, а также нарушение процессов ее ремоделирования. Известно, что в течение всей жизни после остановки роста организма трабекулярная и кортикальная костные ткани подвергаются постоянному обновлению. Этот феномен и называется костным ремоделированием. Формирующаяся при этом новая костная ткань приводит к обновлению кости (в норме ежегодно заменяется около 4-10% общего объема).

В течение периода роста формирование кости превалирует над резорбцией, в возрастной период от 30 до 50 лет процессы костной формации и резорбции происходят примерно с одинаковой интенсивностью, с возрастом ускоряются процессы резорбции. Так, у мужчин и женщин в возрасте 50 лет ежегодно потеря кости составляет 0,5-

1%. У женщин в течение первых лет менопаузы скорость потери возрастает до 3-5% в трабекулярной кости и до 1-3% в кортикальной кости. Хотя индивидуальные модели потери кости могут варьировать, как правило, ее скорость увеличивается в течение 5-10 лет после менопаузы. При этом общие потери составляют 15% пиковой массы кости (в первые годы постменопаузы) и могут достигать 30-40% в последующие годы. Во время менопаузы происходит не только интенсивная потеря костной массы, но и изменение внутренней архитектоники кости с истончением остеонных структур, перфорацией трабекулярных пластинок, увеличением деструкции горизонтальных связей, приводящей к снижению качества кости и в конечном результате к повышению ее ломкости.

Соотношение между резорбцией костной ткани и формированием новой регулируется ионами кальция, паратиреоидным гормоном, кальцитонином, метаболитами витамина D, простагландинами, цитокинами. Характер и интенсивность костного ремоделирования в значительной степени зависит от состояния гормонального баланса в организме. Проследжена связь между состоянием костной ткани и недостатком инсулина, избытком глюкокортикоидов, пролактина, гормонов щитовидной железы.

Многостороннее влияние на обменные процессы и функции различных органов и систем оказывают половые гормоны. Это связано с их способностью связываться со специфическими рецепторами, которые локализируются в матке, в тканях молочных желез, сердца, кожи, в клетках мочеполового тракта, в мышцах тазового дна, а также в костях. Это особенно важно в периоде климактерия, так как в организме на фоне возрастных изменений, связанных также со снижением продукции стероидных гормонов, преобладают инволюционные процессы, а в костной ткани преобладают процессы резорбции. Четкая связь между развитием ОП и снижением количества эстрогенов в организме доказана. Свидетельством тому могут быть такие клинические данные: снижение минеральной плотности кости происходит после овариэктомии, при аменорее. Изменение плотности кости наблюдается при различных нарушениях полового развития: при преждевременном половом созревании наблюдается раннее закрытие "зон роста" в эпифизах трубчатых костей, а при задержке полового созревания - позднее закрытие "зон роста", т.е. дефицит эстрогенов приводит к нарушению созревания скелета в молодом возрасте, а у взрослых людей - к снижению костной массы.

В любом возрасте на фоне дефицита эстрогенов в первую очередь потеря кости происходит преимущественно в трабекулярной кости, которая представлена главным образом в телах позвонков, в пяточных костях и метафизах длинных костей (например, в костях предплечья). В связи с этим в первые годы постменопаузы чаще встречаются компрессионные переломы позвоночника и перелом лучевой кости в типичном месте.

По мере прогрессирования остеопороза помимо нарушений в трабекулярных костях происходит ускорение костной резорбции и нарушение внутренней архитектоники кортикальных костей. При этом сначала преобладает эндокортикальная резорбция, вызывающая увеличение объема костномозгового пространства и уменьшение кортикальной толщины, позднее увеличивается кортикальная порозность. Эти изменения постепенно приводят к ослаблению кортикальных костей и возрастанию количества переломов в этих костях. Потеря кортикальной кости происходит более медленно, потому и переломы кортикальной кости происходят в более позднем возрасте и относятся к категории синильного ОП. Перелом бедра - пример такого типа переломов.

Хотя доминирующий патогенетический механизм остеопороза у женщин - это дефицит эстрогенов, в развитии заболевания играют роль многие другие факторы: питание, физическая активность, наличие хронических болезней. Однако даже при достаточном питании и активном образе жизни, но недостаточном поступлении кальция может сформироваться низкая масса кости, не зависящая от уровня эстрогенов. Впоследствии это может увеличивать риск возникновения постменопаузального остеопороза и переломов.

Переломы встречаются в любом возрасте, однако максимальное их количество приходится на возраст 45-64 года. Переломы в возрасте 50 лет и старше статистически преобладают у женщин по сравнению с мужчинами. При этом 78% переломов происходит в результате минимальной травмы или падения. Имеется ряд причин, предрасполагающих к падениям в пожилом возрасте: уменьшенная визуальная резкость, вестибулярная дисфункция, деменция, патология опорно-двигательного аппарата, использование медикаментозной терапии и т.д.

Диагностика

Коварство ОП состоит в том, что на ранних стадиях заболевание протекает бессимптомно. До недавнего времени единственным методом, способным оценить качество кости, было рентгенологическое исследование. Однако это малоинформативный метод, так как рентгенологически диагноз ОП можно установить лишь при потере более чем 25-30% костной массы или в том случае, если пациент перенес несколько переломов.

В настоящее время остеопороз может быть диагностирован на ранних стадиях его развития, так как современные методы обследования позволяют выявить наличие не только остеопороза, но и остеопении, т.е. начальных проявлений патологического процесса, что позволяет оценить риск возникновения переломов задолго до их возможного возникновения и предупредить это тяжелое осложнение.

Наибольшее распространение для определения состояния костной ткани получили следующие исследования: количественная компьютерная томография (ККТ), рентгеновская (гамма) и ультразвуковая денситометрия. Рентгеновские денситометры подразделяются на одноэнергетические (SPA Single Photon Absorptiometry и SXA - Single Photon (X-ray) Absorptiometry) и двухэнергетические (DPA - Dual Photon Absorptiometry, DEXA, DXA - Dual Energy X-ray Absorptiometry), которые в свою очередь подразделяют на периферические (pDXA) и аксиальные (sDXA). Кроме того, для диагностики ОП используется количественная ультразвуковая денситометрия и радиографическая абсорбциометрия.

Используя эти аппараты и методики, можно с высокой степенью точности оценить состояние всего скелета, его периферической и осевой части, определить плотность костной ткани, спрогнозировать вероятность перелома.

Оптимальный выбор костного денситометра зависит от поставленной клинической задачи, возраста пациента. При выборе прибора также следует учитывать стоимость исследования, интенсивность радиационного облучения, имеющиеся данные о применении соответствующего исследования в популяции и т.д. Для оценки эффективности лечения ОП повторная денситометрия с целью определения минеральной плотности кости проводится примерно через 1 год.

Другим неинвазивным методом оценки костного метаболизма является определение биохимических маркеров, которые позволяют оценить скорость протекания процессов костного ремоделирования уже через 3-4 мес от начала терапии. Для исследования костного формирования определяют костную щелочную фосфатазу, остеокальцин, проколлагеновые пропептиды (PICP, PINP). Маркеры костной резорбции: гидроксипролин, пиридиновые связи коллагена (приридинолин- Пид, дезоксипиридинолин-Дпид) N-, C-, телопептиды коллагена 1-го типа, гидроксизин, кислая тартарат-устойчивая фосфатаза. Однако, учитывая то, что маркеры чрезвычайно дороги, применение их в клинике в настоящее время ограничено лишь научными исследованиями.

Итак, в возрасте 50 лет и особенно в постменопаузе начинается потеря костной ткани. И если своевременно не начата терапия и не проводилась профилактика ОП в течение жизни, то уже через 5 лет (если к тому же ОП генетически детерминирован) может развиваться заболевание. То же можно сказать относительно молодых женщин с аменореей или синдромом после овариэктомии.

Гормональная контрацепция и костная ткань

В настоящее время в литературе широко обсуждается вопрос влияния гормональной контрацепции на состояние костной ткани, и данные различных авторов порой противоположны. Это касается воздействия как чистых гестагенов, так и эстроген-гестагенных препаратов на костную ткань.

Так, J. Belaisch и соавт. (1993) показали, что в случаях применения медроксипрогестерон-ацетата (МПА) с целью контрацепции костная масса имеет некоторую тенденцию к снижению вследствие гипоэстрогении. Аналогичные результаты были получены и другими авторами. Так, T. Cundy и соавт. (1993) обследовали состояния поясничных позвонков у 200 женщин, использовавших МПА, и выявили снижение минеральной плотности кости (МПК) по сравнению с данными в контрольной группе. Причем МПК была значительно ниже у курящих, чем у некурящих, но выше у женщин, которые начали использование МПА после 20 лет, т.е. после достижения пика костной массы. В то же время на отсутствие отрицательного влияния гестаген-содержащего контрацептива Норплант на кость указывает S. Intaraprasert и соавт. (1997).

Большой интерес представляют данные о состоянии костной ткани у женщин, применяющих комбинированные оральные контрацептивы (ОК).

В последние годы было проведено несколько широкомасштабных исследований по изучению состояния костей у женщин, применяющих ОК, большинство из которых показали положительный эффект этих препаратов на минеральную плотность. Аналогичные данные представил S. Corson (1993), который выявил, что у женщин, длительно применявших ОК, плотность кости выше на 2-3%, чем у женщин, которые никогда не использовали ОК. В противоположность S. Cooreg и соавт. (1993) выявили повышение риска переломов предплечья у женщин, которые когда-либо использовали ОК. A. Volpe и соавт. (1997) вообще не выявили какого-либо влияния ОК на костный метаболизм у женщин детородного возраста, а у женщин в пре- и постменопаузе установили ингибирование резорбции кости. В то же время в литературе имеются немногочисленные данные о влиянии ОК на состояние кости у молодых женщин, которые указывают на то, что при длительном применении низкодозированных ОК несколько снижены пиковые значения костной массы у данной группы пациенток, использующих эстроген-гестагенные препараты.

Таким образом, единого мнения о влиянии ОК на состояние кости не выработано, и состояние костной массы у женщин, применяющих ОК, и особенно у подростков требует более глубокого изучения.

Лечение

Основной целью лечения ОП является предупреждение переломов, стабилизация или повышение плотности кости, уменьшение симптоматики (болей в костях), а также повышение физической активности пациентов. Для лечения ОП применяют препараты различных групп. По основному действию на кость они подразделяются на ингибиторы резорбции и стимуляторы костеобразования и препараты с многоплановым действием. К ингибиторам костной резорбции относятся эстрогены, кальцитонин, бисфосфонаты, антиэстрогены, кальций. К стимуляторам формирования кости относятся соли фтора, анаболические стероиды, фрагменты паратиреоидного гормона*, пептидные факторы роста*, цеолит, стронций*. К препаратам с многоплановым действием относятся иприфлавоны, витамин D и его активные метаболиты.

Первыми в группе препаратов, влияющих на костеобразование, являются эстрогены. Они подавляют активность и уменьшают количество остеокластов на резорбирующихся поверхностях. В присутствии эстрогенов снижается чувствительность костных клеток к ПТГ, стимулируется синтез кальцитонина, увеличивается количество рецепторов к витамину D на остеобласты. Считается, что эстрогены снижают уровень остеокальцина и могут уменьшать резорбцию кости. В последнее десятилетие было обнаружено наличие рецепторов к эстрогенам на остеобластах, остеокластах и остеоцитах, чем была доказана способность прямого действия эстрогенов на костные клетки. Поэтому в лечении остеопороза, как и всех других климактерических расстройств, главная роль отводится эстрогенным гормонам.

Однако при длительном непрерывном приеме эстрогенов отмечается увеличение частоты различных гиперпластических процессов и даже рака эндометрия. Поэтому в настоящее время общепринятым является положение об обязательном циклическом добавлении к эстрогенам прогестиннов в течение 10-12-14 дней. Благодаря гестагенам происходит циклическая секреторная трансформация пролиферирующего эндометрия и последующее его отторжение. Установлено, что для снижения частоты гиперплазии эндометрия более важна продолжительность приема прогестагенов, чем их ежедневная доза. Так, добавочный прием гестагенов в течение 7 дней снижает частоту гиперплазии эндометрия до 4%, а прием в течение 10-12 дней - практически исключает ее. Эстрогены в комбинации с гестагенами рекомендуется женщинам с интактной маткой. Двух- и трехфазные препараты (фемостон, климонорм, дивина, клиогест и др.) назначают также молодым женщинам после овариоэктомии. На фоне приема таких препаратов у 85-90% женщин возникает менструальноподобная реакция, что в перименопаузе воспринимается женщинами положительно. В постменопаузе такая реакция, как правило, вызывает негативное отношение и является основной причиной отказа от продолжения лечения. Поэтому в постменопаузе предпочтение отдается препаратам ливиа, дивитрен, клиогест.

В настоящее время выработаны основные принципы ЗГТ:

- 1) использование только натуральных эстрогенов или их аналогов;
- 2) назначение эстрогенов в минимальных дозах, соответствующих уровню гормонов в фазе ранней пролиферации;
- 3) сочетание эстрогенов с прогестагенами или андрогенами для исключения возникновения гиперпластических процессов в эндометрии;
- 4) при удаленной матке назначают монотерапию эстрогенами прерывистыми курсами или в непрерывном режиме;
- 5) оптимальная продолжительность ЗГТ составляет 5-7 лет для достижения наилучших результатов, профилактики ОП, инфаркта миокарда, инсульта мозговых сосудов.

Для женщин, перенесших гистерэктомию, наиболее приемлемы эстроген-содержащие препараты, а также препараты для трансдермального введения (дивигель, климакс).

Однако профилактика ОП - это наиболее эффективный подход к этой патологии. Предотвращение ОП может быть достигнуто путем создания благоприятных условий для достижения максимального пика костной массы у молодых людей, а в более зрелом возрасте - для предотвращения таких осложнений ОП, как переломы. Оптимальные физические нагрузки, питание, здоровый образ жизни также являются основными факторами профилактики такого тяжелого заболевания, как остеопороз.

Литература:

1. Consensus Development Conference.//Am J Med 1991; 90: 107-10.
2. Consensus Development Conference.//Am J Med 1993; 94: 646-50.
3. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC et al. //Epidemiol Rev 1985; 7: 178.
4. Garraway WM, Stauffer RN, Kurland LT, O'Fallon WM. //Mayo Clin Proc 1979; 54: 708-13.
5. Holbrook TL, Grazier K, Kelsey JL, Stauffer RN.//Am. Ac. of Orthop. Sur; 1984.
6. Riggs BL, Melton LJ III. N Engl J Med 1986; 314: 1676-84.
7. Cosman F, Shen V, Xie F et al.// Ann Intern Med 1993; 118/5: 337-43.
8. Марова Е.И. // Остеопороз и остеопатии 1998; 1: 8-12
9. Kanis JA, McCloskey EV //Maturitas. 1998.-30.-P.229-33.
10. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr.// N Engl J Med 1990; 1: 30-4.
11. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. //Osteoporosis Int 1990; 1: 56-60.
12. Smith DM, Nance WE, Kang KW et al. //J Clin Invest 1973; 52: 2800-8.
13. Burckhardt P, Michel CH.//Clin Rheumatol 1989; 8 (suppl 2): 16-21.
14. Dempster DW, Shane E, Horbert W, Lindsay R. //J Bone Miner Res 1986; 1: 15-21.
15. Heaney RP, Recker RR, Saville PD.//J Lab Clin Med 1978; 92: 964-70.
16. Melton LJ III, Chao EYS, Lane J.// In: Riggs BL, Melton LJ III, eds. New York: Raven Press; 1988; 111-31.
17. Parfitt AM.//. In: Riggs BL, Melton LJ III, eds. New York: Raven Press; 1988: 45-93.
18. Рекомендации рабочей группы ВОЗ// Остеопороз и остеопатии 1999; 4: 2-6.
19. Stevenson JC, Banks LM, Spinks TJ et al//J Clin Invest 1987; 80: 258-62.
20. Wark JD.// Baillieres Clin Endocrinol Metab 1993; 7: 151-81.
21. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ et al.// Science 1988; 241/4861: 84-6.
22. Komm BS, Terpening CM, Benz DJ et al.// Science 1988; 241/4861: 81-4.
23. Сметник В.П.// Остеопороз и остеопатии 1998; 2: 21-4.
24. Krolner B, Toft B. //Clin Sci 1983; 64: 537-40.
25. Heaney RP.// In: Riggs BL, Melton LJ III, eds. New York: Raven Press 1988; 359-72.
26. Riggs BL, Melton LJ III.// In: Evans JG, Williams TF, eds.//Oxf. Un. Press; 1992: 405-11.
27. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Баркова Т.В.// Остеопороз и остеопатии 1998; 2: 2-6.
28. Cummings SR, Nevitt MC.// New York: Liebert, 1989; 231-3.

29. Melton LJ III, Riggs BL.//In: Riggs BL, Melton LJ III, N York: Raven Press; 1988:155-79.
30. Riggs BL. //In: Riggs BL, Melton LJ III, eds.New York: Raven Press; 1988: 481-90.
31. Дамбахер М.А., Шахт Е. // EULAR Pub, Basle 1996, 139 с.
32. Nguyen T, Sambrook P, Kelly P et al. //Br Med J 1993; 307: 111-5.
33. Stevenson JC, Marsh MS.// Parthenon 1992; 27-9.
34. Рахманов А.С., Бакулин А.В. //Остеопороз и остеопатии 1998; 1: 28-30.
35. Burkman RT Jr.// Am.J.ObGyn, 1994; May;170(5 Pt2):1569-75.
36. Cundy T, Cornish J, Roberts H, Elder H, Reid IR //Obst Gyn 1998 Oct; 92(4Pt1): 569-73.
37. Polatti F et. al.// Contraception 1995 Apr.; 51(4):221-4.
38. Register TC, Jayo MJ and Jerome CP// Osteoporosis Int 1997; 7(4): 348-53.
39. Karlsson R, Eden S and von Schoultz// Osteopor. Int 1992 May 3(2): 118-21.
40. Сметник В.П. //Климактерий и постменопауза. 1998; 1: 5-9.