



# Менопаузальный остеопороз: возможности первичной профилактики

Д. м. н., проф. И.В. КУЗНЕЦОВА

*В статье рассматриваются этиологические факторы, предрасполагающие к развитию постменопаузального остеопороза, а также механизмы патогенеза заболевания. Обсуждаются вопросы диагностики, профилактического и раннего лечения женщин с риском развития остеопороза. Установлено, что в целях предотвращения остеопоротических переломов эффективно длительное применение – в течение 2–3 лет – комплексных препаратов, содержащих соли кальция и витамин D.*

**О**стеопороз – системное, метаболическое заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники кости, часто возникающее у женщин в постменопаузе. Снижение костной массы и перестройка ее микроструктуры приводят к повышению ломкости костей. В результате формируется механическая несостоятельность кости, что клинически проявляется переломами. Наиболее часто встречаются три локализации остеопоротических переломов: шейка бедра, позвоночник и дистальный отдел лучевой кости. Переломы шейки бедра, наиболее опасные в отношении летальных исходов, широко распространены среди пожилых женщин, и, как прогнозирует ВОЗ, их абсолютное число удвоится в течение ближайших 25 лет, а к 2050 г. достигнет 6 миллионов.

Медицинская и социальная значимость остеопороза определяется несколькими аспектами. Лечение остеопороза и остеопоротических

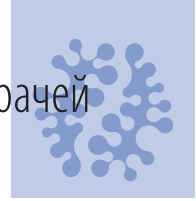
переломов требует больших материальных затрат как со стороны общества, так и со стороны пациентов. Опасность заболевания для больных и их родственников заключается в высоком риске смертности – при переломе шейки бедра 22% пациентов умирают в течение 6–12 месяцев, еще 25% больных становятся инвалидами. Только около половины лиц, живших независимо и самостоятельно до перелома, могут обойтись без посторонней помощи после перелома шейки бедра. Исходя из этого, не лечение, а профилактика остеопороза является актуальной задачей, решение которой способно значительно улучшить показатели продолжительности и качества жизни.

Остеопороз развивается в результате действия предотвратимых и непротвратимых факторов, среди которых можно назвать низкую массу тела, наследственность, курение, использование глюкокортикоидов, низкую физическую активность и др. Более 60% причин

развития остеопороза так или иначе ассоциированы с наследственными факторами, ответственными за функционирование костной и других органных систем, и являются непротвратимыми. Однако около 40% риска обеспечивается образом жизни и преходящими, протвратимыми факторами, которые можно и нужно преодолеть [1].

Генетические факторы собственно остеопороза играют немаловажную роль в реализации его риска, хотя специфические гены еще не выделены. Но, например, известно, что наличие различных аллелей гена VDR (гена рецепторов витамина D) определяет индивидуальные количественные различия абсорбции кальция в кишечнике, а также реакции, влияющие на уровень минеральной плотности кости (МПК), при использовании солей кальция и препаратов активного метаболита витамина D в рамках профилактики и терапии остеопороза [2]. В то же время различие аллелей VDR может отражать влияние питания и образа жизни людей, усиливающееся с возрастом [3].

Возраст является основным фактором риска развития остеопороза: после 80 лет у женщин европейской расы риск перелома повышается на 3% ежегодно, средний возраст при переломе позвоночника составляет 65 лет. У лиц с переломами позвоночника дальнейший риск остеопоротических переломов значительно увеличивается.



Остеопороз в основном поражает женщин в постменопаузе. Независимо от возраста у женщин этого периода жизни риск переломов в три раза превышает риск у пожилых мужчин и составляет около 15% у женщин европейской расы. Частота переломов запястья и других костей периферического скелета (помимо бедра), согласно многим исследованиям, возрастает в 10 раз в течение 15 лет после наступления менопаузы.

Неудивительно, что развитие остеопороза связано с менопаузой – метаболизм костной ткани на протяжении всей жизни зависит от уровня половых гормонов. Кость является одной из форм соединительной ткани, состоящей из коллагенового матрикса, который минерализован включениями кристаллов фосфата кальция. Такой состав ткани придает скелету прочность и силу, при этом сохраняя свойства эластичности. Существуют два морфологических вида кости: кортикальная, или компактная, и губчатая. Кости выполняют ряд важных функций в организме: защита от травматических повреждений, движение и создание депо кальция. В свою очередь, кальций играет роль не только в структурной интеграции скелета. Стабильность концентрации ионов  $Ca$  во внеклеточной жидкости и цитозоле является одной из физиологических констант организма. Плазма крови содержит три фракции кальция: ионизированный (50%), связанный с белками (около 40%), в соединении с фосфорными ионами или цитратами (около 10%). Наибольшее значение имеет ионизированный кальций, участвующий в процессах свертывания крови, нервно-мышечной возбудимости, регулирующий проницаемость клеточных мембран и др. Содержание кальция в крови – жесткая константа, при снижении поступления кальция или повышении его потребления/потери кальций начинает извлекаться из своих главных депо, костей.

Кость – живая ткань. Она постоянно обновляется, подвергается

резорбции и новому формированию, и этот процесс называется ремоделированием. Костное ремоделирование происходит в течение всей жизни и обеспечивается остеобластами и остеокластами. Остеобласты отвечают за формирование кости, а остеокласты специализируются на ее резорбции. В период роста организма формирование кости превалирует над резорбцией. В возрастной период от тридцати до пятидесяти лет процессы костеобразования и костной резорбции проходят примерно с одинаковой интенсивностью. После наступления менопаузы у женщин и пятидесятилетнего возраста у мужчин костная резорбция начинает преобладать над костеобразованием. Масса костной ткани, имеющаяся у пожилого человека, представляет собой разницу между количеством костной ткани, накопленной к периоду зрелости (так называемая пиковая костная масса), и костной массы, потерянной с возрастом. В индивидуальных показателях пиковой костной массы имеется значительный разброс. Существенное значение имеет размер тела, очень важны наследственные факторы. Степень физической активности и количество потребляемого кальция также влияют на формирование костной массы.

Патогенетические факторы, способствующие формированию остеопороза, либо нарушают формирование костной ткани во время роста, либо способствуют ускорению костной резорбции во взрослом периоде жизни.

Во время роста отрицательное влияние на композицию кости могут оказать долгое вынужденное ограничение физической активности (например, пребывание на постельном режиме по поводу болезни), недостаток питания или неправильное питание, особенно связанное с низким потреблением кальция и/или белков. К нарушению процессов накопления костной массы могут приводить некоторые заболевания в детском и подростковом возрасте. При гиперкортицизме или недостатке гормо-

на роста неадекватное формирование костной массы обусловлено эндокринно-метаболическими причинами. Роль половых стероидов не менее значима. Скелет становится мишенью эстрогенов и андрогенов в периоде полового созревания, и с этого времени особенности его формирования зависят как от уровня, так и от соотношения половых гормонов [4]. Любые варианты стойкого гипогонадизма у девушек, вне зависимости от его происхождения, ассоциированы с недостаточным накоплением костной массы, а при некоторых хромосомных заболеваниях, например типичной форме дисгенезии гонад, в патогенез остеопороза вносят вклад и нарушения кариотипа. При переходящих формах гипогонадизма, таких как нервная анорексия или аменорея, связанная с избыточными физическими нагрузками, причиной будет являться комбинация недостаточного питания и гормонального дисбаланса. К замедлению формирования кости могут приводить тяжелые заболевания, требующие лечения глюкокортикоидами, проведения химиотерапии или облучения.

Во второй половине жизни основной причиной избыточной потери костной массы является гипогонадизм. После наступления менопаузы недостаток эстрогенов приводит к ускорению процессов костного метаболизма со смещением равновесия в сторону костной резорбции [5]. Механизмы влияния половых гормонов на костную ткань до конца не изучены. Рассматривается как непосредственное, так и опосредованное действие эстрогенов и андрогенов на скелет. К опосредованным механизмам относятся: синтез кальцитонина, всасывание кальция в кишечнике, реабсорбция его почками, синтез паратгормона. Возможность непосредственного влияния эстрогенов на костную ткань подтверждается наличием специфических рецепторов на остеокластах, остеоцитах, трабекулярных активных и неактивных остеобластах, а также костных эндотелиальных клетках [6].

Эндокринология



Клеточный ответ на эстрогенную стимуляцию имеет несколько вариантов и реализуется через изменение секреции локальных факторов. Дефицит эстрогенов приводит к смещению баланса костного метаболизма в сторону процессов резорбции путем влияния на активность костных клеток, синтез кальцитонина, цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкины), всасывания кальция и др. В результате риск остеопороза у женщин с эстрогенным дефицитом значительно повышается вне зависимости от возраста. У пожилых мужчин потери костной массы скорее связаны с замедлением формирования кости, чем с ускорением костной резорбции, что, вероятно, можно объяснить снижением уровня андрогенов.

Потерю костной массы могут спровоцировать такие эндокринные заболевания, как первичный гиперпаратиреоз, гипертиреоз и гиперкортицизм. Дефицит кальция и/или витамина D также приводит к формированию остеопороза по нескольким причинам, в том числе и эндокринным, вследствие стимуляции секреции паратормона.

Дефицит кальция у стареющих женщин имеет множественные причины. Во-первых, с возрастом изменение пищевых привычек, частая лактазная недостаточность с формированием непереносимости молочных продуктов приводят к уменьшению потребления кальция. Во-вторых, в отсутствие эстрогенов нарушаются процессы всасывания кальция в кишечнике. В-третьих, в постменопаузе растет потеря кальция с мочой: существует прямая зависимость степени гиперкальциурии от возраста [7]. К сожалению, в молодой популяции дефицит кальция тоже весьма распространен. На протяжении всей жизни неправильные пищевые привычки, недостаточное потребление продуктов, содержащих кальций, расстройств пищеварения опять-таки вследствие неправильного питания нарушают поступление и усвоение кальция организмом [8]. Наконец, в каль-

циевой недостаточности большую роль играет дефицит витамина D. Витамин D принимает участие в поддержании кальциевого гомеостаза, его функция реализуется так же, как и функция D-гормона на уровне кишечника, почек и скелета. Дефицит витамина D является важным звеном в патогенезе большинства форм остеопороза [9]. Для образования витамина D нужна достаточная инсоляция, но и большое количество солнечных лучей не защищает пожилых женщин от формирования дефицита витамина D: стареющая кожа теряет способность к синтезу этого важного компонента костного метаболизма.

Исходя из патогенеза остеопороза, становится ясно, что даже здоровый образ жизни не обеспечивает защиту костей от постепенного разрушения, недаром остеопороз долгое время считался не заболеванием, а неизбежным спутником старения, своеобразной платой за долгую жизнь. Но в последние десятилетия отношение к остеопорозу изменилось, и усилия медиков самых разных специальностей направлены теперь на раннюю диагностику, предотвращение и своевременное лечение этого заболевания.

Проблема остеопороза заключается в отсутствии в течение долгого времени клинических признаков болезни. Часто первыми его симптомами становятся переломы. Так, боль в спине и ограничение подвижности, кифоз и снижение высоты позвоночного столба позволяют заподозрить переломы позвоночника.

Для выявления лиц, нуждающихся в предотвращении переломов, используется ранняя диагностика на основе определения плотности костной ткани. В качестве универсальных диагностических показателей используются усредненные T- и другие критерии. Согласно рекомендациям Рабочей группы ВОЗ, для женщин белой расы критерием остеопороза считается снижение костной плотности на 2,5 и более стандартных отклонений (SD) ниже пика костной мас-

сы молодых лиц здоровой популяции. Остеопения характеризуется показателем T-критерия от -1 до -2,5 SD [10]. При наличии переломов в анамнезе женщин, имеющих T-критерий -2,5 стандартных отклонения и ниже, ставится диагноз тяжелого остеопороза. У пациенток раннего репродуктивного возраста, страдающих остеопорозом, костная масса может не достичь ожидаемого максимума, что определяет целесообразность использования в данной группе больных Z-критерия, отражающего сравнение МПК со средним значением для соответствующего возраста и пола.

Предпочтительными областями исследования являются проксимальный отдел бедра и позвоночник, наиболее приемлемым методом – двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (абсорбциометрия) [11]. Тем не менее допустимо исследование других частей скелета с использованием различных методик (ультразвуковая денситометрия или компьютерная томография) для оценки риска переломов или определения эффекта от проводимого лечения. Биохимические маркеры костного метаболизма также используются в качестве предикторов переломов и при оценке эффективности терапии [12]. Акцент на исследованиях шейки бедра определяется важным клиническим значением показателей плотности костной ткани в этой области для выявления риска переломов. Однако проспективные исследования показали, что снижение МПК ведет к повышению риска переломов в любой области. Каждое стандартное отклонение, свидетельствующее о снижении МПК, увеличивает риск переломов примерно вдвое.

Отсутствие клинических симптомов на ранних стадиях развития заболевания ставит вопрос о программах активного обследования для выявления остеопороза. Но проведение универсальных скрининговых исследований МПК в популяции не оправдано с финансовой точки зрения, и для отбора



лиц, подлежащих направлению на остеоденситометрию, необходимо оценивать факторы риска. Наличие двух и более факторов риска остеопороза – достаточное основание для проведения обследования. Поскольку менопауза является одним из таких факторов риска, практически все женщины этого периода жизни могут рассматриваться как контингент для проведения остеоденситометрии.

Рассматриваются следующие показания к исследованию МПК:

- рентгенографические признаки остеопении и/или деформации позвонков;
- снижение роста, кифоз грудного отдела позвоночника;
- переломы в анамнезе при незначительной травме (например, при падении с высоты собственного роста);
- длительная терапия глюкокортикоидными препаратами;
- гипогонадизм у лиц обоих полов (относится ко всем женщинам в постменопаузе);
- хронические заболевания, сопровождающиеся развитием остеопороза (например, гиперпаратиреоз или гипертиреоз);
- переломы шейки бедра у ближайших родственников;
- низкий индекс массы тела ( $< 19 \text{ кг/м}^2$ );
- низкое потребление кальция.

Лицам с показателями МПК выше  $-2,0 \text{ SD}$ , но ниже нормы должно быть предложено профилактическое лечение, при этом особое внимание уделяется женщинам постменопаузального возраста с показателями плотности костной ткани в пределах от  $-1$  до  $-2,5 \text{ SD}$ , а также пациентам с более чем одним фактором риска.

Стратегия профилактики остеопороза включает ряд основополагающих позиций, ориентированных во многом на здоровый образ жизни. К ним относятся: обязательный ритм питания с поддержанием нормальной массы тела в течение жизни и потреблением кальция в рассчитанных для соответствующей группы суточных дозах; высокая физическая активность; поддержание нормального

баланса половых стероидов; исключение курения и злоупотребления алкоголем; минимальное употребление глюкокортикоидов или одновременное применение с ними лекарств для профилактики остеопороза; активное использование лекарственных форм витамина D и/или регулярное проведение времени вне помещения в дневное время (для активации эндогенного синтеза витамина D); программы предотвращения падений для пожилых и, наконец, использование защитных приспособлений для бедер у лиц с высоким риском падений.

Целью лечения остеопороза является снижение частоты переломов. Сохранение костной массы и предотвращение первого перелома позвоночника – жизненно важная задача, определяющая необходимость раннего начала терапии [13]. Основные лечебные программы, эффективность которых была подтверждена обширными контролируруемыми рандомизированными исследованиями, включают в себя: для пожилых лиц – препараты кальция и активной формы витамина D; для женщин с необратимым гипогонадизмом (в том числе в постменопаузе) – заместительную гормональную терапию [14], в других случаях диагностированного остеопороза – бисфосфонаты [15]. Для предотвращения переломов позвоночника также эффективны препараты кальцитонина и селективные модуляторы рецепторов эстрогенов. Начинать лечение остеопороза с целью профилактики переломов следует при снижении МПК ниже  $-2 \text{ SD T}$ -критерия вне зависимости от факторов риска и ниже  $-1,5 \text{ SD}$  при наличии факторов риска [16].

Как профилактические, так и лечебные программы борьбы с остеопорозом обязательным компонентом имеют дотацию кальция и витамина D [17]. Причем особое значение придается достаточному потреблению кальция и витамина D на протяжении всей жизни, особенно в период накопления костной ткани и в период ее преимущественной потери. Повышенное

количество кальция женщинам требуется также во время беременности и послеродового периода.

Рекомендуемое потребление кальция в эти периоды жизни составляет  $1000\text{--}1500 \text{ мг/сутки}$  и показано независимо от наличия факторов риска остеопороза и значения МПК. У большинства людей отмечается дефицит поступления кальция с пищей, который усугубляется при различных заболеваниях желудка и кишечника, что диктует необходимость назначения лекарственных препаратов кальция. Назначение солей кальция необходимо и при проведении терапевтических программ. Это обусловлено, с одной стороны, гипокальциемическим действием большинства антирезорбтивных препаратов (кальцитонина, бисфосфонатов, иприфлавона), с другой – возможными нарушениями минерализации костной ткани при использовании фторидов, бисфосфонатов первого поколения. При назначении вышеуказанных препаратов дополнительно применяется не менее  $500 \text{ мг}$  кальция. Прием кальция после прекращения терапии антиостеопоротическими препаратами в определенной степени позволяет затормозить реактивное усиление костной резорбции (феномен «рикошета»).

Из солей кальция наибольшей популярностью пользуются карбонаты и цитраты, у каждой из солей есть свои преимущества. Карбонат кальция хорошо всасывается при приеме с пищей, цитрат кальция имеет лучшие показатели всасываемости при приеме натощак. Карбонат кальция – несомненный лидер по содержанию элементарного кальция в  $1 \text{ грамме}$  соли ( $400 \text{ мг}$ ) по сравнению с цитратом. При этом фармакокинетика карбоната и цитрата кальция не отличается. Наряду с препаратами кальция базисом терапии остеопороза являются препараты витамина D, причем с лечебными целями более целесообразно применение его активных метаболитов. Теоретически это обусловлено наличием мальабсорбции кальция и дефицитом рецепторов витамина

Эндокринология



D при многих формах остеопороза, а также большей доступностью активных метаболитов для тканей-мишеней. Механизм действия препаратов связан не только с их влиянием на обмен кальция, но и со способностью воздействовать на другие органы и ткани, в частности мышечную, жировую ткани, органы нервной системы, иммунитет. Помимо улучшения всасывания кальция в кишечнике и активизации процессов костного ремоделирования активные метаболиты витамина D снижают повышенный уровень паратгормона и усиливают нервно-мышечную проводимость, уменьшая проявления миопатии. Необходимо отметить универсальность терапии активными метаболитами витамина D при первичном и вторичном остеопорозе, а также возможность комбинации этих препаратов практически со всеми лекарственными средствами, используемыми в лечении остеопороза [18].

Активными формами витамина D<sub>3</sub> являются 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол) и 24,25-дигидроксивитамин D. Кальцитриол синтезируется в митохондриях клеток почек из образовавшегося в коже под влиянием солнечного света или поступившего в организм с пищей витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола). После образования в почках кальцитриол транспортируется с кровью в кишечник, где в клетках слизистой оболочки стимулирует синтез кальций-связывающего белка. В результате этих процессов концентрация кальция в крови повышается. В физиологических условиях потребность в витамине D зависит от возраста и варьирует от 200 до 400 МЕ для взрослых и от 600 до 800 МЕ для лиц старшего возраста.

Назначение препаратов кальция и витамина D базируется на следующих принципах:

- для назначения кальция и витамина D не обязательно определение минеральной плотности кости;
- лечение препаратами кальция эффективно снижает риск переломов у женщин даже с нормаль-

ной минеральной плотностью кости;

- назначение витамина D (400–800 МЕ/сут) фармакоэкономически эффективно у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих предрасположенность к дефициту витамина D;
- на фоне лечения препаратами кальция и витамина D риск переломов снижается не менее чем на 10%;
- у больных с дефицитом витамина D лечение препаратами кальция и витамина D снижает риск переломов костей скелета на 30%;
- адекватное потребление кальция (с пищей или в виде препаратов кальция) следует рекомендовать всем женщинам независимо от приема других антиостеопоротических препаратов.

Целесообразность совместного применения солей кальция и витамина D обусловила создание комплексных препаратов, содержащих оба компонента. В ряде случаев они содержат дополнительные минеральные элементы (магний, цинк, бор и др.). Поливитаминные с солями кальция не могут рассматриваться как лекарственные средства для профилактики остеопороза, так как содержание кальция в них низкое.

Одним из комплексных препаратов, используемых для профилактики и включаемых в схемы лечения остеопороза, является Кальцемин адванс®, который содержит 500 мг кальция в форме цитрата и карбоната, витамин D<sub>3</sub> (200 МЕ), а также магний, цинк, медь в форме оксидов, марганец в форме сульфата, бор в форме натриевой соли. Препарат принимается два раза в день, соответственно достигаются суточные дозы кальция 1000 мг и витамина D<sub>3</sub> 400 мг, достаточные для профилактики остеопороза у большинства лиц.

Существенное снижение частоты новых переломов костей, отмеченное после двухлетнего применения препаратов кальция, позволило рекомендовать их длительное применение – в течение 2–3 лет.

Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу (2005) [11] обозначают следующую позицию по отношению к препаратам кальция и витамина D:

- адекватное употребление кальция и витамина D, содержащихся в пищевых продуктах или лекарственных препаратах, – важная составная часть профилактики и лечения остеопороза;
- препараты кальция и витамина D должны быть обязательным компонентом любой схемы лечения остеопороза;
- суточная доза элементарного кальция для пациентов с установленным диагнозом остеопороза, а также для принимающих глюкокортикостероиды и для людей в возрасте старше 65 лет должна быть 1000–1500 мг.

Внимание к терапии препаратами кальция и витамина D не случайно. Лечение остеопороза занимаются специалисты разного профиля: ревматологи, эндокринологи, травматологи, гинекологи, терапевты. Далеко не всегда узкий специалист берет на себя ответственность назначения терапии за пределами своей области. Часто это вполне обоснованно – гинеколог не может назначить лечение сенильного остеопороза, а ревматолог не имеет права рекомендовать заместительную гормональную терапию. Но для назначения препаратов кальция не требуется высокого уровня специализации, а между тем этот вид профилактики остеопороза и остеопоротических переломов доказал свою эффективность. Не подменяя ни один из видов лечения остеопороза, он оказывается незаменимым дополнением к любому из них. Практикующим врачам всего лишь следует не забывать о том, что построить кость или сохранить то, что от нее осталось, можно лишь при условии достаточного внесения субстрата этой кости, то есть помнить о необходимости профилактического и лечебного назначения препаратов кальция, причем задолго до наступления менопаузы. ☼