

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДАГЕСТАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

*На правах рукописи*

**Гасанова Аминат Бекмурзаевна**

**Постменопаузальный остеопороз у многорожавших женщин**

**14.01.01. – Акушерство и гинекология**

**Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель  
д.м.н., профессор Эседова А.Э.**

**Махачкала – 2014 г.**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	6
Глава 1. Современное представление об особенностях фосфорно-кальциевого обмена и ремоделирования костной ткани. Остеопороз, медикаментозная коррекция в постменопаузе.....	12
1.1.    Эпидемиология остеопороза. Современные представления о кальций-фосфорном обмене и костном метаболизме.....	12
1.2.    Состояние костно-минерального обмена при беременности и лактации. ....	23
1.3.    Стратегия заместительной гормональной терапии постменопаузального остеопороза.....	28
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	35
Глава 3. Материалы собственных исследований.....	51
3.1.    Факторы риска развития остеопороза у многорожавших женщин в постменопаузе в обследуемых группах и клиническая характеристика женщин.....	51
3.2.    Особенности клинического течения остеопенического синдрома в постменопаузе в регионе высокой рождаемости.....	62
3.3.    Клиническое течение климактерического синдрома. Гормональный и иммунный статус женщин в постменопаузе, проживающих в регионе высокой рождаемости.....	68
Глава 4. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) по данным двухфотонной абсорбциометрии (ДЭРА). Состояние костного метаболизма и кальций фосфорного обмена у женщин в постменопаузе в зависимости от паритета.....	76
Глава 5. Комплексная терапия остеопороза у женщин в постменопаузе, проживающих в регионе высокой рождаемости, ее влияние на органы	

мишени и на выраженность ранних и поздних проявлений климактерического синдрома.....	91
Глава 6. Обсуждение результатов и заключение.....	107
Выводы.....	122
Практические рекомендации.....	124
Список литературы.....	126

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ГТ	- гормонотерапия
ДЭРА	- двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ЗГТ	- заместительная гормональная терапия
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИЛ-1	- интерлейкин-1
ИЛ-6	- интерлейкин-6
КР	- креатинин
КС	- климактерический синдром
КТ	- кальцитонин
КЩФ	- костная щелочная фосфатаза
ЛГ	- лютеинизирующий гормон
МПКТ	- минеральная плотность костной ткани
ОК	- остеокальцин
ОП	- остеопороз
ОПР	- оксипролин
ПМОП	- постменопаузальный остеопороз
ПМС	- предменструальный синдром
ПРЛ	- пролактин
П	- прогестерон
ПТГ	- паратиреоидный гормон
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФНО- $\alpha$	- фактор некроза опухоли $\alpha$
ФСГ	- фолликулостимулирующий гормон
ЦНС	- центральная нервная система
Arm	- дистальный отдел предплечья
Ca	- кальций
СТ <sub>x</sub>	- С- телопептид
E <sub>2</sub>	- эстрадиол

L <sub>1</sub> - L <sub>2</sub>	- поясничный отдел позвоночника
Neck	- шейка бедра
P	- фосфор
Total body	- весь скелет
Troch	- трохантер
Ward	- область Варда

## ВВЕДЕНИЕ

По статистике средняя продолжительность женской популяции неуклонно растет и более 1/3 своей жизни женщина находится в периоде перименопаузы и постменопаузы. Снижение секреции эстрогенов в период климактерия сопровождается нарушением липидного и углеводного обменов, а также оказывает прямое и опосредованное влияние на состояние костного метаболизма, приводит к нарушению кальциевого обмена, что сопровождается уменьшением минеральной плотности костной ткани. Кроме того, имеет место подавление активности остеобластов, что приводит к преобладанию резорбции над процессами формирования костной ткани. Постменопаузальный остеопороз составляет 85% от всех видов остеопороза.

Кость – это живая ткань, в которой постоянно происходят процессы ремоделирования или обновления, включающие резорбцию и формирование костной ткани. Регуляция дифференцировки и активности клеток костной ткани является очень сложным процессом, в котором участвуют несколько взаимодействующих гормонов, где ведущую роль играют половые, кальцийрегулирующие гормоны, а также цитокины, факторы транскрипции и их рецепторы и внутриклеточные сигнальные белки. Любое нарушение этих регуляторных процессов, в том числе и период постменопаузы ведет к изменению баланса между резорбцией кости и формированием новой костной ткани, что приводит к уменьшению массы кости и развитию остеопороза (ОП). В соответствии с критериями ВОЗ остеопороз в России среди женщин старше 50 лет выявлен у 30,5 – 33,1%, при этом потеря губчатой кости составляет 50%, компактной – 35% [153].

Современные представления о состоянии фосфорно – кальциевого обмена при беременности указывают на наличие приспособительных реакций в материнском организме, направленных на поддержание гомеостаза в условиях повышенной потребности в микроэлементах [1,22,72,73,117,150-152,154-156]. В ряде случаев эти механизмы могут оказаться недостаточными, следствием чего является мобилизация кальция из костного депо и снижение минеральной

плотности костной ткани (МПКТ), которое приводит к увеличению риска переломов в различных отделах скелета.

Одно из первых описаний нарушений структуры костной ткани у женщин при беременности можно встретить в «Руководстве по акушерству» Эрнста Бумма, 1992 г. [10]. Среди последующих публикаций, описывающих изменения ремоделирования костной ткани у беременных женщин, следует отметить работу F. Albright и E.C. Reifenstein (1948 г.), в которой описаны 2 случая развития остеопороза во время беременности [98]. По результатам ДЭРА ряд авторов выявили снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника во время беременности на 3,5 – 9,2% [87,119,149-151,175]. По данным других авторов, снижения МПКТ в поясничном отделе позвоночника при беременности не было выявлено [97].

В результате исследований последних лет установлено, что лактация оказывает негативное влияние на состояние костной системы, обуславливая ускоренную потерю костной ткани, предопределяющую возникновение ОП [32, 33,89,90,101,158]. При лактации наблюдается снижение уровней половых стероидов вследствие ингибирующего влияния высокой концентрации пролактина (ПРЛ) на выброс гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона, что приводит к пониженной секреции гонадотропных гормонов гипофизом [23,8]. Исходя из данных литературы, обосновывающих существование специфических рецепторов к прогестерону, эстрадиолу и андрогенам на остеоцитах, остеобластах и остеокластах, тем самым раскрывающих природу костно-протективного эффекта этих гормонов, считается доказанным, что именно со снижением их концентрации в крови связана активация костной резорбции при физиологической гиперпролактинемии [27,92].

Учитывая все вышеизложенное, является несомненной необходимостью изучения проблем патогенеза, своевременной диагностики и назначения эффективных средств лечения ОП у женщин в постменопаузе в регионе высокой рождаемости к которым относится Республика Дагестан (так многорожавшие женщины, в том числе и длительно лактирующие в

послеродовом периоде, составляют 30% женского населения). Решение указанных вопросов требует детальных исследований, которые, в конечном счете, позволят перенести приоритеты с лечения на профилактику остеопении в постменопаузе.

**Целью** настоящего исследования явилось создание системы ведения многорожавших женщин с остеопеническими нарушениями (остеопорозом и остеопенией) в постменопаузе, жительниц Республики Дагестан.

В соответствии с поставленной целью определены следующие задачи исследования:

1. Установить частоту встречаемости и факторы риска возникновения остеопороза у многорожавших женщин.
2. Проанализировать особенности клинического течения остеопенических нарушений (остеопороза и остеопении) в постменопаузе в зависимости от паритета.
3. Определить состояние костной ткани у многорожавших женщин в постменопаузе посредством определения МПКТ в различных отделах осевого и периферического скелета.
4. Оценить процессы резорбции и костеобразования у обследованного контингента женщин путем изучения биохимических маркеров костного ремоделирования и показателей минерального обмена в зависимости от паритета. Изучить динамику биохимических маркеров костного ремоделирования в зависимости от длительности постменопаузы.
5. Обосновать и разработать принципы обследования и лечения больных, страдающих остеопенией и остеопорозом в постменопаузе, проживающих в регионе высокой рождаемости.



## **Научная новизна**

Установлена зависимость и влияние паритета на частоту встречаемости и клинические проявления остеопении и остеопороза в постменопаузе, на минеральную плотность костной ткани в различных отделах осевого и периферического скелета, и биохимические маркеры костной резорбции, костеобразования и минеральный обмен.

Так, частота ОП у многорожавших женщин составила – 25%, что достоверно выше, чем у женщин с оптимальным паритетом.

Установлены особенности развития остеопороза и выявлены наиболее уязвимые участки скелета у многорожавших женщин в постменопаузе. Определены показатели МПКТ и биохимические маркеры костной резорбции (СТ<sub>х</sub>) и костеобразования (ОК, КЩФ), а также установлены между ними взаимосвязи в зависимости от продолжительности менопаузы и паритета. Установлено, что СТ<sub>х</sub> является информативным маркером в диагностике ОП и может быть использован в качестве предиктора костных потерь у данного контингента женщин.

Более выраженная рассогласованность в регуляции секреции гонадотропинов в постменопаузе, установленная у многорожавших женщин является одним из моментов, способствующих возникновению патологических симптомов климактерия, в частности тяжелого КС.

Разработан и научно обоснован принцип патогенетической терапии больных в постменопаузе с остеопеническими нарушениями и высоким паритетом, основанный на сочетании гормонотерапии (ГТ) и препарата кальция. Разработан алгоритм обследования и лечения многорожавших женщин с остеопорозом в постменопаузе.

## **Практическая значимость работы**

Ретроспективный анализ влияния высокого паритета на развитие остеопороза в постменопаузе показал целесообразность скринингового обследования женщин данной группы.

Определен необходимый перечень применения диагностических процедур, при решении вопроса о возможности назначения гормонотерапии, а также для контроля эффективности проводимого лечения у больных с остеопорозом в постменопаузе, проживающих в регионе высокой рождаемости.

Доказана необходимость включения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) и определения биохимических маркеров костного ремоделирования в комплекс диагностических процедур у женщин в постменопаузе, проживающих в регионе высокой рождаемости. Установлено, что определение маркера костной резорбции – СТ<sub>х</sub> в сыворотке крови или моче в сочетании с остеоденситометрией можно использовать в качестве ранней диагностики остеопороза и проведения своевременной антирезорбтивной терапии у данного контингента женщин.

Обоснована целесообразность комплексной терапии: ГТ + препарат кальция у пациенток с высоким паритетом для купирования остеопороза, а также с целью коррекции цитокинового и гормонального дисбаланса.

Доказана хорошая переносимость и высокая приемлемость препарата (1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола + 5 мг дидрогестерон): стимуляция костного формирования наряду с подавлением резорбции; выраженное наращивание костных структур; отсутствие или минимальное воздействие на органы - мишени; благоприятное влияние на проявления климактерического синдрома.

#### **Личный вклад диссертанта**

Лично автором обследовано 160 женщин в постменопаузе, из них 90 женщин с высоким паритетом и 70 женщин – с оптимальным паритетом. Изучена степень тяжести климактерических расстройств, определены показатели гормонального и липидного статуса у женщин в постменопаузе в зависимости от паритета.

Применен комплекс современных методов исследования состояния костной ткани (ДЭРА, определение биохимических маркеров костного ремоделирования) и впервые изучено влияние паритета на развитие остеопении и остеопороза у женщин в постменопаузе в регионе высокой

рождаемости, проанализированы особенности их клинического течения. Также обоснованы и разработаны принципы обследования и лечения больных, страдающих остеопорозом в постменопаузе в регионе высокой рождаемости.

Клинические исследования, комплекс лечебно-диагностических мероприятий проведены автором лично.

### **Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения**

Полученные в ходе исследования результаты внедрены в практическую работу отделения эндокринологии Республиканской клинической больницы, ЭРЦ РД, в практику врачей Муниципальной женской консультации №4, отделения гинекологии Муниципального роддома №2 г. Махачкала, в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии Дагестанской государственной медицинской академии. Материалы работы используются для практических занятий и лекций со слушателями семинаров факультета последипломного курса и ППС Дагестанской государственной медицинской академии.

### **Апробация материалов диссертации**

Материалы диссертации доложены на итоговой научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Репродуктивное здоровье женщины и постменопауза» (Махачкала, 2012), Республиканской клинической конференции «Постменопаузальные нарушения у многорожавших женщин» (Махачкала, 2011), межрегиональной конференции «Актуальные вопросы гинекологической эндокринологии» (Махачкала, 2012).

Апробация диссертации состоялась на межклинической конференции кафедр акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «ДГМА ФАЗ СР» и факультета последипломного курса и ППС ГБОУ ВПО «ДГМА ФАЗ СР» (17 мая 2013г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 – по перечню ВАК РФ.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 145 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Иллюстративный материал представлен в виде 27 таблиц и 5 рисунков. Библиография включает 208 источников, из них 91 – на русском и 117 – на английском языках.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. У каждой четвертой женщины с высоким паритетом постменопауза сопровождается изменением костного метаболизма в виде усиления процессов костной резорбции, провоцирующей последующее развитие остеопороза с преимущественным поражением поясничного отдела позвоночника. Дополнительными факторами риска развития остеопороза у женщин, проживающих в регионе высокой рождаемости, являются – длительный лактационный период, несбалансированное питание, низкий интергенетический интервал.

2. Комплексная (гормональная+препарат кальция) терапия оказывает выраженный антирезорбтивный эффект. Предикторами эффективности терапии при оценке ее влияния на костный метаболизм являются маркеры костного ремоделирования  $СТ_x$  в сыворотке крови и моче и остеокальцин, позволяющие уже через 3 – 6 месяцев достоверно оценивать адекватность лечения, а также выявлять женщин, резистентных к терапии.

3. Адекватно подобранная комплексная гормонотерапия (гормональная+препарат кальция) с учетом анамнеза, факторов риска, выраженности костной резорбции, а также паритета, способствует повышению МПКТ в трабекулярных костных структурах при постменопаузальном остеопорозе у многорожавших женщин.

## ГЛАВА 1.

### **Современное представление об особенностях фосфорно-кальциевого обмена и ремоделирования костной ткани. Остеопороз: медикаментозная коррекция в постменопаузе.**

#### **1.1. Эпидемиология остеопороза. Современное представление о кальций-фосфорном обмене и костном метаболизме.**

Остеопороз в России, как и во всем мире, представляет одну из важнейших проблем здравоохранения, поскольку частота его в последние десятилетия постоянно увеличивается. При денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше в соответствии с критериями ВОЗ остеопороз в России выявляется у каждой третьей женщины и каждого пятого мужчины [37]. Это означает, что остеопорозом в России больны более 10 млн человек. Аналогичные показатели распространенности остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы [95,100,101,113,160,202].

По данным Центра демографии и экологии человека РАН, люди старше 50 лет – самая быстрорастущая часть населения, которая уже сегодня составляет в России 16%, а к 2015г. достигнет 20% [75]. В эти годы у женщин наступают различные изменения обменных процессов в организме, в значительной степени обусловленные возрастным дефицитом эстрогенов, что в свою очередь, приводит к повышенному риску развития метаболических заболеваний, в том числе и ОП. Оценка мировой тенденции показала, что старение популяции приведет к двукратному увеличению частоты переломов бедра между 2005 – 2050 гг. Последствия ОП в виде переломов позвоночника и трубчатых костей станут причиной значительного подъема заболеваемости, инвалидности и смертности.

ОП - системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризуется уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к снижению прочности кости и, как следствие, к повышению риска возникновения переломов [147].

По данным многочисленных отчетов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в структуре хронических заболеваний по социально-экономической и медицинской значимости, ОП занимает стабильное четвертое место вслед за сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и диабетом. В условиях продолжающегося старения населения планеты ВОЗ провозгласила первое десятилетие XXI века Декадой костей и суставов (Bone and Joint Decade, 2000 – 2010 гг.) в число наиболее значимых для общества заболеваний включен и ОП [76].

С увеличением продолжительности жизни женщин во всем мире, все больше регистрируется позвоночных и внепозвоночных переломов, ассоциируемых с ОП. Высокая частота переломов костей у лиц пожилого возраста ставит проблему ОП в ряд наиболее социально-значимых медицинских проблем современности. Одно из наиболее часто встречающихся форм первичного ОП, как известно, является постменопаузальный (ПМОП), который составляет 85% от общего числа первичного ОП и является самой тяжелой формой по клиническому течению [59]. В постменопаузе 40% женщин имеют низкую костную массу (остеопению), а у 40 – 50% женщин старше 50 лет возникают остеопоротические переломы [191,204].

ПМОП – гетерогенное заболевание, характеризующееся прогрессирующей потерей костной ткани, которая начинается после естественной или хирургической менопаузы и приводит к развитию переломов костей через 10 – 15 лет после прекращения функции яичников [62].

В высокоразвитых странах первичный ОП поражает 25 – 40% женщин в период постменопаузы. Женщины с возрастом могут терять до 50% губчатой и 35% компактной кости. Потеря костной массы в первые пять лет менопаузы происходит быстро и может составлять около 3% в позвоночнике, а в дальнейшем 0,5 – 1% в разных отделах скелета. Именно в ранний постменопаузальный период уже могут происходить ассоциирующиеся с ОП переломы дистального отдела предплечья. В случае быстрого прогрессирования остеопоротических изменений скелета у женщин с наличием

значимых факторов риска в этот же период могут возникать даже компрессионные переломы тел позвонков, влияние последствий которых на качество жизни сопоставимо с влиянием на качество жизни переломов проксимального отдела бедра. При отсутствии своевременной диагностики ОП и адекватного лечения к возрасту 80 лет более 70% женщин белой расы теряют костную массу и более 60% пациенток этой возрастной группы имеют один и более переломов костей скелета. Для пожилых пациенток такое развитие событий может иметь катастрофические последствия в связи с вынужденным ограничением физической и социальной активности. В мире ОП страдают 150 миллионов человек, из них 80% женщины [153].

Пристальное внимание к проблеме ОП в настоящее время вызвано высокой распространенностью среди населения самого заболевания и его последствий – переломов конечностей и позвоночника, которые приводят к временной и стойкой нетрудоспособности, к ограничению подвижности пациента, снижению качества жизни, а также повышенной смертности, особенно среди лиц пожилого возраста. Так, смертность в течение первого года жизни после перелома в различных городах России колеблется от 30,8 до 35,1%, причем из выживших 78% - нуждаются в постоянном уходе спустя год после перелома и 65,5% - после двух лет [35,74,75,168]. Второй проблемой ОП являются огромные затраты общества, направленные прежде всего на лечение остеопоротических переломов костей скелета. Стоимость года лечения перелома бедра с включением госпитального периода и последующей реабилитации в Бельгии составляет 15 тыс. евро, а Великобритании – 12 тыс. фунтов стерлингов, в Канаде – 26,5 тыс. канадских долларов. В России имеются лишь единичные работы по анализу экономических затрат лечения переломов. По данным полученным в Екатеринбурге (население 1,4 млн человек) в 2000 г., общие затраты на лечение только переломов шейки бедра и дистального отдела предплечья у лиц в возрасте 50 лет и старше составляют 10 млн рублей в год [30, 31]. В то же время стоимость только стационарного лечения пациентов с переломами бедра в 2000 году (г. Ярославль) составила

1 166 765 рублей в год [21]. Это несравнимо ниже, чем за рубежом в развитых странах. Таким образом, характерные последствия переломов, связанные с ОП,- это высокая смертность, высокий уровень инвалидизации и тяжелое экономическое бремя, которые несут сами больные, система здравоохранения и государство в целом [75].

Несмотря на очень высокую распространенность, ОП может протекать бессимптомно, и часто первым признаком болезни является перелом. По данным Е.Е.Михайлова и соавт. [36], остеопоротические компрессионные переломы встречаются у женщин в 6,4 раза чаще, чем у мужчин. Среди городского населения России у 24% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше отмечается, по крайней мере, один клинически выраженный перелом. В России ежегодная частота переломов проксимального отдела бедренной кости (перелом шейки бедра) у лиц в возрасте 50 лет и старше составляет в среднем 105,9 на 100 тыс. населения того же возраста (чаще у женщин – 122,5 и реже у мужчин – 78,8). Частота переломов костей дистального отдела предплечья составляет 426 для мужчин и 563 для женщин на 100 тыс. населения и 3 409 415 переломов позвонков в год [30].

Проспективное изучение частоты новых случаев переломов в выборке лиц пожилого возраста в России, выполненное в рамках европейского многоцентрового исследования (EVOS) [183], показало, что ежегодная частота новых переломов у мужчин не достигла 1%, причем все переломы были обусловлены выраженной травмой. У женщин аналогичный показатель достоверно превышал его значения у мужчин и составил 3,8% на 100 человеко-лет, причем 84,5% этих переломов были в результате минимальной травмы. Основной локализацией выявленных переломов был дистальный отдел предплечья, 17% у женщин и 7,2% у мужчин. Также у женщин выявлена высокая частота новых случаев переломов шейки бедра, которая составляла 135,9 на 1 0000 человеко-лет в возрасте 50 лет и старше [38].

Эпидемиологические исследования, направленные на выявление распространенности деформаций позвонков как маркера ОП позвоночника,



показали ее колебания у женщин старше 50 лет от 2,9% в Финляндии до 25,3% в США [131]. В Европе многоцентровое исследование EVOS выявило колебание распространенности деформаций позвонков среди лиц 50 лет и старше от 6,2% до 20,7%. При этом соотношение между показателями женщин и мужчин от 0,55 до 1,75 [37,172].

В нашей стране подобные исследования были проведены в Москве, Ярославле, Екатеринбурге. По их результатам распространенность переломов позвоночника среди жителей одного из районов Москвы составила 11,8% ( у мужчин она равнялась 14,5%, у женщин – 10,0%) [202]. Среди жителей г. Ярославль остеопоротические переломы позвонков были выявлены у 12,3% мужчин и 15,8% женщин [6]. У жителей Екатеринбурга остеопоротические переломы и деформации позвонков имелись у 11,0% женщин и 9,7% мужчин [17].

Системный ОП подразделяется на первичный и вторичный. К первичному ОП относится постменопаузальный (первый тип), сенильный (второй тип, или инволюционный), ювенильный и идиопатический.

Вторичный ОП является результатом заболеваний эндокринной системы, органов пищеварения, почек, крови, ревматизма, а также других заболеваний сопровождающихся приемом глюкокортикоидов и противосудорожных средств [70,203].

ОП – заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности кости и повышение риска переломов. Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик – МПКТ и качество кости (архитектоника, обмен, накопление повреждений, минерализация) [169].

Вероятность развития ОП у взрослого человека обусловлена возникновением дисбаланса между двумя основными факторами, поддерживающими нормальное состояние костной ткани. Первым из них является пиковая костная масса, или максимальное количество кости, которое человек может достичь в своей жизни. Как правило, костная масса достигает максимального значения в возрасте 20 – 25 лет, когда доминируют процессы

костеобразования. При этом основную роль в формировании массы кости играют диета, гормональные и механические факторы, физические нагрузки. Вторым фактором, обуславливающим нормальное состояние костной ткани, является скорость потери кости в течение жизни, а также нарушение процессов ремоделирования костной ткани. 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 у женщин в возрасте 50 лет ежегодная потеря кости составляет 0,5 – 1%. У женщин в течение первых лет менопаузы скорость потери трабекулярной кости возрастает до 3 – 5%, потери кортикальной кости – до 1 – 3% в год [11,12].

Кость - это живая ткань, в которой постоянно происходят процессы ремоделирования или обновления, включающие резорбцию и формирование костной ткани. Ежегодно обновляется 4 – 10% общего объема костной ткани [63]. Постоянное обновление костей происходит в дискретных функционально-анатомических единицах – базисных многоклеточных единицах (БМЕ), или единицах костного ремоделирования [136]. БМЕ представляют собой отдельные микроскопические участки, где внеклеточный матрикс последовательно удаляется и заменяется новой костной тканью в результате деятельности функционально активных клеток – остеобластов и остеокластов. У здоровых людей каждый год формируется около 3-4 миллионов БМЕ и примерно около миллиона участвует в процессах ремоделирования в каждый отдельно взятый промежуток времени [58].

Остеокласты– клетки, разрушающие кость образуются в результате гемопоэза. В зрелом возрасте большинство заболеваний костей, в том числе ПМОП, связано с избыточной активностью остеокластов, что ведет к нарушению баланса ремоделирования кости в пользу усиления резорбции костной ткани [112,169].

Остеобласты (клетки, формирующие кость) контролируют количество костной ткани, образующейся в каждой зоне ремоделирования. Эти клетки

образуются из мультипотентного мезенхимального предшественника. Остеобласты участвуют в ремоделировании в форме многоклеточных объединений, при этом пролиферация и активность остеобластов регулируются несколькими гормональными и локальными факторами [50,111].

Остеокальцин (osteocalcin, GLA protein) - наиболее важный неколлагеновый белок матрикса кости, метаболизм которого зависит от витамина К. Он состоит из 49 аминокислот и имеет молекулярный вес приблизительно 5800 D. Содержит три остатка гамма-карбоксиглутаминовой кислоты (Gla). Локализуется преимущественно во внеклеточном матриксе кости и составляет 25% неколлагенового матрикса. Остеокальцин синтезируется зрелыми остеобластами и является индикатором метаболизма костной ткани. Высокий уровень ПТГ в крови оказывает ингибирующее действие на активность остеобластов, продуцирующих остеокальцин, и снижает его содержание в костной ткани и крови.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  стимулирует синтез остеокальцина в остеобластах и повышает его уровень в крови. Остеокальцин чувствительный маркер метаболизма костной ткани, причем изменения его концентрации в крови отражают метаболическую активность остеобластов костной ткани.

Определение уровня остеокальцина в крови может быть использовано:

- при выяснении принадлежности пациента к группе риска с возможным развитием ОП
- при мониторинге метаболизма костной ткани в период перименопаузы и постменопаузы
- при мониторинге метаболизма костной ткани во время заместительной гормональной терапии
- при мониторинге метаболизма костной ткани у пациентов с дефицитом гормона роста, гипотиреозе, гипертиреозе, хронической почечной недостаточности.

Содержание остеокальцина в крови в норме:

Возраст	Остеокальцин, нг/мл
Дети	2,8 – 41,0
Женщины до менопаузы	0,4 – 8,2
Женщины в менопаузе	1,5 – 11,0
Мужчины	3,0 – 13,0

Уровень остеокальцина увеличивается при ПМОП, остеомалации, при первичном или вторичном гиперпаратиреозе, болезни Педжета, почечной остеодистрофии и опухолях.

Уровень остеокальцина снижается при гипопаратиреозе, при длительном лечении глюкокортикоидными препаратами, первичном биллиарном циррозе, беременности, дефиците соматотропина.

Методы исследования: иммунохемилюминесценция, иммуноферментный анализ, иммуноэлектрохемилюминесценция, радиоиммуноферментный анализ [51].

Костная щелочная фосфатаза продуцируется остеобластами – крупными одноядерными клетками, лежащими на поверхности костного матрикса в местах интенсивного формирования кости. Видимо, благодаря внеклеточному расположению фермента в процессе кальцификации можно проследить прямую связь между заболеванием кости и появлением фермента в сыворотке крови. Норма щелочной фосфатазы в крови женщины – до 240Ед/л, мужчин – до 270Ед/л. Щелочная фосфатаза влияет на рост костей, поэтому у детей ее содержание выше, чем у взрослых. Фермент участвует в обмене фосфорной кислоты, расщепляя ее от органических соединений и способствуя транспорту фосфора в организме. Повышение щелочной фосфатазы происходит после менопаузы, при недостатке кальция и фосфора в пище, от передозировки витамина С и как следствие приема некоторых лекарственных препаратов (оральных контрацептивов, содержащих эстроген и прогестерон, антибиотиков и др.) Уровень фермента снижен при гипотиреозе, нарушениях роста кости, недостатке цинка, магния, витамина В<sub>12</sub> или С [55].

Появляющийся в моче оксипролин (ОПР) отражает суммарно как функцию остеобластов (процесс формирования), так и функцию остеокластов (процесс резорбции), причем доля ОПР, образуемого в результате резорбции, превалирует [18,106].

Во время обновления костной ткани коллаген I типа, который составляет более 90% органического матрикса кости и синтезируется непосредственно в костях, деградирует и небольшие пептидные фрагменты (карбокситерминальные телопептиды (СТХ) попадают в кровь или выделяются почками. Продукты деградации коллагена можно определять как в моче, так и в сыворотке крови с использованием тест-систем CrossLaps™ ELISA фирмы «Osteometer BioTech» (новое название с середины 2002 года - Nordic Bioscience diagnostics A/S), которые отличаются высокой чувствительностью и хорошей воспроизводимостью. Доказано, что маркеры CrossLaps можно использовать при терапии препаратами, снижающими резорбцию костей, а также при лечении пациентов с ОП [124,132,159,185]. Доказано, что ПМОП сопровождается значительным повышением фрагментов карбокситерминального телопептида I типа коллагена (S-СТ<sub>x</sub>) [106,174,188]. Как показало 15 летнее наблюдение за 182 нелечеными женщинами с ОП после менопаузы, самостоятельное значение имеет как установление низкой плотности кости, так и высокого уровня бета-кросслаплов мочи [133]. В исследованиях Мокрышевой Н.Г., Дзерановой Л.К., Рожинской Л.Я. и др. [39] показано, что повышения уровня СТ<sub>x</sub> при нормальных показателях МПКТ может расцениваться как предиктор костных потерь.

Регуляция дифференцировки и активности клеток костной ткани является очень сложным процессом, в котором участвуют несколько взаимодействующих гормонов, цитокины, факторы транскрипции и их рецепторы, а также внутриклеточные сигнальные белки. Любое нарушение этих регуляторных процессов ведет к изменению баланса между резорбцией кости под воздействием остеокластов и формированием новой костной ткани, что приводит к уменьшению массы кости. Характер и интенсивность костного

ремоделирования в значительной степени зависят от состояния гормонального баланса в организме, особенно уровня эстрогенов [53].

В соответствии с формулировкой В.П.Сметник и А.В.Наумова (2004), механизм потери костной ткани при эстрогенном дефиците представляет собой «сложный каскад изменений, приводящих к вымыванию кальция из костей и соответственно к разрежению костной ткани, которая становится более чувствительной к рассасывающему действию паратгормона и/или витамина D<sub>3</sub>». Защитный эффект пораженной костной ткани реализуется через кальцитонин, секреция которого стимулируется эстрогенами. В результате в условиях эстрогенного дефицита снижается уровень содержания кальцитонина, стимулирующего синтез кальцитриола в почках, повышается экскреция кальция почками и снижается всасывание кальция. В этих условиях увеличение в костной ткани количества рецепторов к паратгормону способствует усилению процесса резорбции.

Эстрогены относятся к числу основных системных гормонов, играющих важную роль в поддержании костной массы, выступая в качестве регуляторов межклеточного взаимодействия. В постменопаузе происходит резкое снижение синтеза женских половых гормонов яичниками, и через 3 - 5 лет постменопаузы синтез их практически прекращается. Первоначально их влияние на костную ткань объяснили различными опосредованными механизмами: снижение секреции кальцитонина, недостаточностью кальция, обусловленной снижением его всасывания в кишечнике и реабсорбции в почках и усилением синтеза паратгормона. В 1988 году две независимые группы ученых обнаружили эстрогенные рецепторы (ЭР) в остеобластоподобных клетках. В последующем ЭР были обнаружены в остеокластах, остеоцитах, а также костных эндотелиальных клетках. Благодаря ЭР, эстрогены оказывают прямое влияние на клетки костной ткани [107].

По современным представлениям, эстрогены действуют на кость в основном за счет нормализации пролиферации и дифференцировки остеобластов и остеокластов. Эти гормоны могут действовать также

непосредственно на остеобласты, усиливая секрецию цитокинов, которые, в свою очередь, воздействуют на остеокласты, изменяя их активность опосредованно, паракринным образом. При этом, синтезируемые в остеобластах цитокины, способны оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее действие на остеокласты. И, наконец, эстрогены могут действовать на остеокласты непосредственно, вызывая снижение их резорбтивной активности [88,129].

Непрямое влияние эстрогенов на остеокласты может осуществляться посредством модуляции сигналов, идущих от остеобластов к клеткам-предшественникам остеокластов. Установлено, что предшественники остеобластов продуцируют несколько цитокинов и факторов роста. Некоторые из них стимулируют, а другие ингибируют активность остеокластов.

Остеокластстимулирующие факторы включают интерлейкины (ИЛ)-1, -2, -6, -11, а также ряд паракринных регуляторов белковой природы. Эстрогены снижают синтез ИЛ-6 в костях. В постменопаузе при ОП синтезируется повышенные количества ИЛ-1 и ИЛ-6 в костях, однако у женщин данной возрастной группы без ОП такого повышения не обнаружено. Так, в экспериментах на крысах показано, что после овариоэктомии, то есть при дефиците эстрогенов, такие цитокины, как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , значительно усиливают костную резорбцию [162,198].

Прямым подтверждением способности ИЛ-6 повышать резорбцию костной ткани при недостатке стероидных половых гормонов служат результаты двух исследований [104,148]. В них было показано, что введение ИЛ-6-нейтрализующих антител мышам обоих полов, перенесшим гонадэктомию, усиливает остеокластогенез в костном мозге и увеличивает количество остеокластов в костных трабекулах. Кроме того, в отличие от мышей обычных линий с отключенным геном ИЛ-6 таких клеточных изменений ни в костном мозге, ни в костной ткани не отмечено; плотность костной ткани трабекул после удаления половых желез и снижения уровня стероидных половых гормонов у них не уменьшилась [104,181].

Дефицит эстрогенов способствует повышению вымывания кальция из костей, снижению уровня паратгормона, снижению активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы, снижению витамина D<sub>3</sub> в сыворотке крови, снижению абсорбции кальция в кишечнике с последующим его отрицательным балансом.

## **1.2. Состояние костно-минерального обмена при беременности и лактации.**

Известно, что физиологически протекающая беременность сопровождается напряженностью всех видов обмена, в том числе кальций-фосфорного и D-витаминного. Эти изменения возникают уже с I триместра и нарастают по мере приближения родов [27]. Функциональная перестройка эндокринной системы приводит к дисфункции кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма при этом физиологическом состоянии [40].

У здоровых беременных достаточно широкий резерв компенсаторно-приспособительных реакций организма для поддержания кальций-фосфорного гомеостаза. Как известно, организм беременной женщины испытывает повышенную потребность в витаминах, в том числе и в витамине D, кальций, что обусловлено их усиленной утилизацией развивающимся плодом. При этом происходит перераспределение витаминов в организме будущей матери с образованием витаминных депо в плаценте. Существует прямая зависимость между содержанием витамина D в плаценте и показателями кальций-фосфорного обмена у беременных женщин. Снижение концентрации витамина D в ткани плаценты в большинстве случаев соответствует гипофосфатемии и повышению активности щелочной фосфатазы в крови беременных и отражает дефицит этого витамина в организме матери. С 34 недели беременности концентрация витамина D в крови беременных значительно ниже, чем у небеременных женщин детородного возраста [33].

Во время беременности в организме женщины отмечаются изменения гормональных факторов, регулирующих кальциевый обмен. Это связано в первую очередь с потребностями плода – растущему плоду кальций нужен в



избыточном количестве как для формирования и роста тканей костей, так и для формирования нервной системы, сердца и мышц. Ко времени рождения плод должен накопить 30000 – 25000 мг кальция, при этом около 80% накопления кальция скелетом плода происходит быстро в III триместре беременности. Ежедневно в III триместре плод накапливает 250-300 мг кальция, что составляет 20-50% кальция, всасывающегося в верхних отделах желудочно-кишечного тракта небеременных женщин [1,72,115,155,156,173]. Компенсаторно-приспособительные изменения в организме женщины, связанные с беременностью, такие как увеличение объема циркулирующей крови и связанное с этим изменение белкового состава крови, увеличение скорости клубочковой фильтрации, также оказывают влияние на фосфорно-кальциевый и костный обмен [206]. N.A. Cross и соавт., 1995 г., указывают, что увеличение во время беременности скорости клубочковой фильтрации приводит к повышению экскреции кальция с мочой [120,130]. При беременности процесс абсорбции кальция происходит более интенсивно. По данным литературы, при беременности отмечается двукратное увеличение абсорбции кальция [114,121,122,134,155-157,178-180].

При беременности в большинстве случаев снижается активность паратиреоидного гормона (ПТГ). Причиной депрессии паращитовидных желез в ряде случаев может быть избыточное поступление кальция в организм беременной женщины с пищевыми продуктами, входящими в диету беременных. Допускают, что угнетение функции паращитовидных желез может быть связано и с выходом кальция в кровеносное русло как транспортирующую среду, временным повышением его уровня в крови, хотя при этом организм беременной женщины испытывает недостаток солей кальция. Снижение активности ПТГ при беременности на фоне абсолютной гипокальциемии еще больше нарушает кальций-фосфорное равновесие, так как ведет к уменьшению выработки в почках активных метаболитов витамина D, контролирующих усвоение кальция в организме, синтез которых стимулируется ПТГ. Снижение секреции ПТГ и увеличение активности КТ при

беременности сочетается с преимущественным образованием в почках 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (менее активный метаболит витамина D) у матери и новорожденного, уменьшением всасывания кальция и развитием гипокальциемии. Имеются данные о том, что чувствительность рецепторов к ПТГ может играть решающую роль в реализации присущего этому гормону резорбтивного эффекта, несмотря на уменьшение концентрации ПТГ при беременности [26].

Гормональные сдвиги во время беременности могут проявляться не только угнетением функции паращитовидных желез, но и в отдельных случаях активацией их с повышением уровня ПТГ в циркулирующей крови у матери. Это имеет компенсаторно-защитное действие, предупреждающее дальнейшее развитие кальциевой недостаточности в организме, что способствует усугублению деминерализации костей в связи с мобилизацией кальция в кровеносное русло. Функциональный гиперпаратиреоз может быть следствием дефицита витамина D в организме, так как ПТГ трансплацентарно переходит к плоду, и у последнего повышается его уровень в крови, что ведет к гипоплазии щитовидных желез, развитию гипокальциемии у новорожденных с клиническими проявлениями нарушения минерализации костной ткани [27].

Патогенез остеопенических осложнений при беременности сложен, так как является результатом влияния разных факторов: семейных и генетических. Имеются определенные свидетельства, указывающие на то, высокая детородность и длительный период лактации являются протективными факторами перелома шейки бедра. Было выявлено прямое влияние числа рожденных детей на риск возникновения перелома бедра [7].

На основании физиологических процессов костного ремоделирования было предложено несколько вариантов возникновения ОП при беременности. Во-первых, во всех обновляющихся точках кости резорбирующая активность остеокластов больше костеобразующих возможностей остеобластов; во-вторых, резкое увеличение количества обновляющихся участков по всему скелету

приводит к общей резорбции кости, так как длительность фазы резорбции короче фазы формирования кости [40].

Зарубежные авторы выделяют две формы нарушения кальций-фосфорного обмена и ремоделирования костной ткани при беременности: снижение МПКТ при беременности, локальное снижение МПКТ бедра при беременности. Также выделяют снижение МПКТ позвонков после беременности, связанное с грудным кормлением. Клинические проявления включают в себя боли в спине в III триместре беременности или после родов, а в ряде случаев случаются переломы позвонков или даже перелом шейки бедра [156,171,200,201].

В результате исследований последних лет установлено, что лактация оказывает негативное влияние на состояние костной системы, обуславливая ускоренную потерю костной ткани, предопределяющую возникновение ОП [32, 33,89,90,101,158]. При лактации наблюдается снижение уровней половых стероидов вследствие ингибирующего влияния высокой концентрации пролактина (ПРЛ) на выброс гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормон, что приводит к пониженной секреции гонадотропных гормонов гипофизом [23,7]. Исходя из данных литературы, обосновывающих существование специфических рецепторов к прогестерону и эстрадиолу на остеобластах и тем самым раскрывающих природу костно-протективного эффекта этих гормонов, можно предполагать, что именно с уменьшением их концентрации в крови связана активация костной резорбции при физиологической гиперпролактинемии [27,92]. Увеличение уровня пролактина само по себе вряд ли способно оказывать непосредственное негативное влияние на костную ткань, поскольку ни один из типов клеток, участвующих в костном ремоделировании, не имеет к нему специфических рецепторов [28]. Лактация является периодом относительного эстрогенного дефицита [5]. В этих условиях происходит торможение образования кальцитриола и как следствие – увеличение выделения кальция из костей, повышение его концентрации в плазме крови и соответственно подавление образования паратгормона [32,94].

Таким образом, наблюдается снижение уровней двух важнейших факторов активации образования кальцитриола – эстрогенов и ПТГ, что является причиной мальабсорбции кальция, ускоренной экскреции его с мочой [28,158]. При этом важно отметить, что в развитии остеопении во время лактации первостепенную роль играет именно снижение уровня эстрогенов, тогда как дефицит кальцитриола, хотя и играет весьма важную роль, но является вторичным звеном патогенеза [202]. У женщин во время лактации одним из факторов развития остеопении может быть недостаточность кальцитонина и катакальцина – кальцийснижающих гормонов, предохраняющих костную ткань от разрушения [15]. Механизмы потери костной ткани при лактации до настоящего времени не уточнены. По данным большинства авторов, нарушения процессов костного метаболизма в период лактации характеризуются повышением уровня в крови и моче биохимических маркеров резорбции и формирования кости [5,33,158]. Другие исследователи основным фактором в патогенезе остеопении считают усиленный резорбтивный процесс в костной ткани. На фоне снижения уровня эстрогенов в 2-4 раза увеличивается количество остеокластов и повышается их резорбционная активность [40,192]. Кроме того, существует мнение, что у женщин во время лактации отсутствуют изменения маркеров резорбции, но при этом снижено костеобразование [33,101].

Учитывая все вышесказанное, можно прийти к выводу, что проблеме ПМОП в современном обществе уделяется достаточно много внимания, достигнуты большие успехи в разработке новых подходов в диагностике этой патологии, все же остается много дискуссионных и требующих дальнейшего изучения вопросов. Так весьма малочисленны и противоречивы исследования, посвященные изучению ОП у женщин с высоким паритетом. Мы полагаем, что проведение исследований в этом направлении, помимо медицинского, будет иметь большое социально-экономическое значение.

### 1.3. Стратегия заместительной гормональной терапии постменопаузального остеопороза.

Увеличение средней продолжительности жизни женской популяции требует разработки и внедрения рациональных программ профилактики и лечения нарушений, возникающих на фоне возрастных инволютивных изменений в репродуктивной системе у женщин в постменопаузе.

Рекомендации для профилактики ОП:

- полноценное питание с достаточным потреблением содержащих кальций продуктов;
- физическая активность;
- исключение вредных привычек (курение, кофе, алкоголь);
- активная реклама предпочтения молочных напитков газированных;
- своевременное выявление групп риска;
- назначение витамина D и добавок кальция, в т. ч. и у женщин старше 70 лет;
- профилактика прогрессирующего снижения пери- и постменопаузальных потерь костной ткани достигается также посредством назначения препаратов половых гормонов.

В настоящее время общепризнанным методом профилактики и лечения климактерических расстройств, ПМОП и других состояний, обусловленных возрастным дефицитом эстрогенов, является заместительная гормональная терапия (ЗГТ). При назначении ЗГТ определяющим фактором должен быть выбор наиболее приемлемой дозы и типа стероидных гормонов, которые обеспечат оптимальный клинический успех с минимальными побочными эффектами [161].

«Возраст» ЗГТ 65 – 70 лет [69]. В 1940-1941 гг. эндокринолог F.Albright из Чикаго впервые предложил применять эстрогены с целью профилактики и лечения ОП при эстрогендефицитных состояниях [93]. В последующем круг показаний для ЗГТ расширился, дозы и типы гормональных препаратов совершенствовались.

В начале 80-х годов С. Christiansen провел слепое плацебо-контролируемое исследование, благодаря которому была доказана высокая эффективность ЗГТ для повышения МПКТ при ПМОП [125]. С тех пор выполнена масса исследований, подтверждающих эффективность ЗГТ для профилактики и лечения ПМОП, для увеличения мышечной силы и профилактики падений, что можно также объяснить положительным влиянием ЗГТ на зрение и познавательные способности.

Установлено, что ЗГТ ликвидирует климактерические симптомы, предотвращает и устраняет урогенитальные расстройства, снижает уровень липидов, профилактизирует развитие атеросклероза, гипертонии, уменьшает риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта, предотвращает дальнейшие потери костной ткани, нормализует показатели костного метаболизма, предупреждает развитие новых переломов костей [123,139].

ЗГТ первоначально рассматривалась в качестве основного вида лечения женщин постменопаузального возраста с ОП. Эстрогены замедляют резорбцию костной ткани в результате блокирования цитокиновых сигналов остеокластам, повышают МПКТ и снижают риск возникновения новых костных переломов почти на 50%. Препараты половых гормонов признаны «золотым стандартом» терапии ПМОП и его профилактики [144,186,187,195].

Механизм защитного влияния эстрогенов на костную ткань многогранен. К числу фармакодинамических эффектов относятся: блокада активации остеокластов, активация синтеза остеокальцина (блокатора остеокластов), снижение чувствительности костной ткани к резорбтивному влиянию метаболитов витамина D<sub>3</sub>, изменение активации процессов гидроксилирования витамина D<sub>3</sub> в почках и превращение его в активную форму. Наряду с этим под влиянием эстрогенов увеличивается интенсивность всасывания Ca в кишечнике. Прогестагены оказывают на костную ткань либо прямое (через специфические рецепторы на остеобластах), либо опосредованное (блокада рецепторов к глюкокортикоидам и снижение их ингибирующего эффекта на кость) влияние [11].

Современные средства ЗГТ подразделяются на монокомпонентные (монофазные), дву- и трехфазные препараты, а также на препараты для перорального, кожного и инъекционного введения [54,59,91,205].

Выбор типа лечебного режима зависит от наличия или отсутствия матки и особенностей течения климактерия. Женщинам, находящимся в хирургической менопаузе, назначают монотерапию эстрогенными препаратами (Премарин, Прогинова, Эстрофем, Эстрадерм и т.д.) прерывистыми курсами по 21 – 28 дней с недельными перерывами или в непрерывном режиме - Э<sub>2</sub>-17β (1-2мг), эстрадиола валерат (25,50,10 мкг), гели (1 – 0,001 г Э<sub>2</sub>-17β) [71,91].

Женщинам с интактной маткой после первых 2 лет менопаузы назначают в непрерывном режиме монофазные комбинированные препараты, что позволяет избежать нежелательных менструально-подобных кровянистых выделений. Особого внимания заслуживают трехфазные препараты, при назначении которых в предполагаемые дни перерыва доза эстрогенов снижается наполовину. Это позволяет, либо избежать появления кровянистых выделений, либо вызвать слабую менструально-подобную реакцию, предупреждает возврат вегетативных симптомов [71].

Для большинства женщин наиболее приемлемы двухфазные препараты, возможное развитие гиперпластических процессов в матке. В длительном проспективном исследовании, продолжавшемся 3 года и охватившем 875 женщин (PEPI - Postmenopausal Estrogen, Progestin Intervention Trial), убедительно показано, что у женщин с интактной маткой добавление прогестинов достоверно уменьшает риск гиперплазии эндометрия [163]. Здесь следует особо отметить двухфазный препарат (эстрадиола валерат+ левоноргестрел). Введение в состав этого препарата прогестина с сильными гестагенными свойствами - левоноргестрела в дозе 150 мкг в течение 12 дней позволило усилить антирезорбтивный эффект. Применение этого препарата в течение 12 месяцев приводит к увеличению плотности губчатой и кортикальных костных тканей на 12 и 7% соответственно. Дополнительное положительное действие на костную ткань в случае Климонорма может

оказывать и левоноргестрел вследствие присущего ему незначительного остаточного андрогенного эффекта [79].

В постменопаузе циклические кровянистые выделения, как правило, вызывают у женщин отрицательную реакцию. В таких случаях рекомендуется непрерывная комбинированная ГТ (монофазная), когда в каждой таблетке содержатся и эстрогены, и гестагены [207]. Цель этого режима - вызвать аменорею, хотя иногда могут наблюдаться кровотечения прорыва [65].

Сравнительно недавно в литературе появились сообщения о новом комбинированном непрерывном эстроген-прогестагеновом режиме терапии – Климодиене. В состав Климодиена входят 2 мг эстрадиола валерата + 3 мг (Климодиен 2/3) или 2 мг (Климодиен 2/2) нового прогестагена – Диеногеста. Отмечены следующие основные моменты лечебного воздействия этого препарата: выраженный антиандрогенный эффект, нормализация обмена веществ и массы тела в менопаузе, улучшение настроения и качества сна, отсутствие менструально-подобной реакции на фоне лечения оказалась дозозависимой. Наиболее приемлемая кровопотеря отмечалась в группе женщин, принимавших комбинированную терапию с 3,0 мг диеногеста. В исследовании Graser T., Koytchev R., Muller A., and Oettel M. [140], проводимого с целью сравнения эффективности и безопасности двух комбинаций различных доз эстрадиола валерата/диеногеста с клиогестом при лечении климактерических расстройств установлено, что при разных дозах эстрогенов и прогестагенов их эффективность и безопасность для купирования основных симптомов КС одинакова.

Следующим препаратом монофазной терапии является Фемостон1/5 (код EAN:8715554000575 № П N014320/01-2002, 2009-04-13 Solvay Pharmaceuticals; Нидерланды), содержащий низкую дозу натурального 17-β-эстрадиола - всего 1 мг в сутки (такая доза эстрадиола рекомендована международными экспертами для женщин в постменопаузе; она достаточна для устранения климактерических жалоб и профилактики ОП, хорошо переносится и редко вызывает побочные эффекты) и 5 мг дидрогестерона -



прогестагена, близкого по свойствам к естественному прогестерону, обладающий гестагенным, атигонадотропным и антиандрогенным, а также антиминералокортикоидным действием. Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в женском организме после наступления менопаузы и обеспечивает эффективное лечение психоэмоциональных и вегетативных климактерических симптомов (таких как приливы, повышенное потоотделение, нарушение сна, повышенная нервная возбудимость, раздражительность, сердцебиение, кардиалгия, головокружение, головная боль, снижение либидо, мышечные и суставные боли); уменьшает инволюцию кожи и слизистых оболочек, особенно мочеполовой системы [3]. Эстрадиол предупреждает потерю костной массы, вызванную дефицитом эстрогенов, что, главным образом, связано с подавлением функции остеокластов и сдвигом процесса костного ремоделирования в сторону образования кости. Было доказано, что длительное применение препарата позволяет снизить риск переломов периферических костей у женщин после наступления менопаузы. При отмене - темпы снижения костной массы сравнимы с показателями, характерными для периода непосредственно после менопаузы. Не доказано, что при проведении ГТ можно добиться восстановления костной массы до предклимактерического уровня.

Прием (1 мг  $17\beta$ -эстрадиола + 5 мг дидрогестерона) приводит к снижению общего холестерина (Хс), ЛПНП и повышает уровень ЛПВП.

Терапия препаратом (1 мг  $17\beta$ -эстрадиола + 5 мг дидрогестерона) в течение 2 лет приводит к росту МПКТ во всем теле, в поясничном отделе позвоночника и костях таза приблизительно на 3 - 5%. Продолжительная ГТ снижает риск переломов периферических костей у женщин в постменопаузальный период.

Для достижения необходимого эффекта продолжительность ГТ должна быть не менее 5 лет, а предпочтительно и дольше, так как клинический эффект обычно прекращается после отмены терапии [11]. В настоящее время большинство ученых считают, что продолжительность лечения должна быть

5 – 10 лет и начинать ее следует как можно ранее в постменопаузе. Обусловлено это тем, что защитное влияние ЗГТ на кость осуществляется на фоне приема эстрогенов, а после отмены ЗГТ вновь наступает фаза ускоренной потери кости, особенно в первый год после отмены, однако, скорость этих потерь не выше, чем после естественной менопаузы [164,165]. Прием ЗГТ не меньше 5 лет снижает уровни перелома бедра и предплечья на 50%, а переломы позвонков на 80%.

Особого внимания в перименопаузальном периоде заслуживают женщины с экстрагенитальной патологией, течение переходного периода у которых осложнено обычно тяжелым КС с выраженными метаболическими расстройствами, в том числе и со стороны минерального гомеостаза, и риском развития ОП. В связи с этим своевременное вмешательство с целью профилактики и коррекции этих нарушений может оказать существенное влияние на качество их жизни в климактерическом периоде.

Наряду с ГТ, профилактику и лечение ОП проводят такими препаратами как бисфосфонаты, кальцитонины, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов - препараты, замедляющие костную резорбцию; а также медикаментами преимущественно усиливающие костеобразование, - паратиреоидный гормон, и средства, оказывающие многоплановое действие на костную ткань, - витамин D и его активные метаболиты, стронция ранелат [57,76,77,167]. Но, ни один из препаратов как свидетельствует целый ряд исследований, не имеет более выраженного влияния на кость, чем ГТ [194,197].

Необходимо отметить, что, несмотря на активное изучение проблемы ОП в современной литературе, вопросы его патогенеза, профилактики и лечения, на фоне высокого паритета остаются недостаточно изученными.

В доступной нам литературе отсутствует в достаточном количестве анализ МПКТ в различных сегментах скелета в постменопаузе при высоком паритете на основании применения такого современного метода как ДЭРА.

В нашей стране проводились лишь единичные исследования реакции костного метаболизма и динамики МПКТ в различных сегментах скелета у женщин с высоким паритетом на гормональную терапию современными монофазными комбинированными препаратами, являющимися наиболее приемлемыми в постменопаузе.

Все вышеперечисленное явилось основанием для проведения настоящего исследования, цели и задачи которого изложены во введении.

## ГЛАВА 2.

### Материалы и методы исследования

#### 2.1. Общая характеристика больных.

Для выполнения задач, поставленных в настоящей работе, рассматриваются исследования, которые проводились на базе муниципальной женской консультации №4 г. Махачкалы. Всего обследовано 485 женщин.

С целью определения частоты остеопении и остеопороза было произведено пилотное исследование по специальной анкете 485 женщин в возрасте от 42 – 65 лет, с длительностью постменопаузы от 5 до 15 лет, проживающих в регионе высокой рождаемости.

Учитывая поставленную цель и задачи, пациентки были распределены в группы в зависимости от паритета. 1 – ю группу составили 90 женщин с высоким паритетом (3 и более родов); во 2 – ю группу вошли 70 женщин с оптимальным паритетом (1 – 2 родов), которые наблюдались и обследовались в отделении гинекологии РКБ, Роддом №2, ЭРЦ РД г. Махачкала.

Возраст обследованных пациенток составил от 40 до 65 лет (средний возраст –  $54,5 \pm 2,53$ ), длительность постменопаузы до 15 лет (средняя длительность постменопаузы  $6,4 \pm 1,8$  года). У 29 (18%) женщин менопауза была хирургической, вызванной двусторонним удалением яичников со средней продолжительностью  $4,1 \pm 0,8$  года. Во всех случаях хирургической менопаузы пациентки были близки к менопаузальному возрасту, который для них составил  $46,2 \pm 1,4$  года.

Средний возраст естественной менопаузы у многорожавших женщин, составил  $46,4 \pm 0,3$  года, при этом ранняя менопауза наблюдалась у 16% пациенток.

Характеристика использованных средств представлена далее. В исследование не вошли женщины имеющие противопоказания к ЗГТ, а также с сахарным диабетом, хроническими заболеваниями печени и ожирением III и IV степени, патологией ЩЖ.

## **2.2. Методы исследования.**

### **2.2.1. Клиническое обследование.**

Все больные были тщательно обследованы по специально составленной карте - анкете, которая состояла из следующих пунктов:

1. Сбор и анализ жалоб
2. Анамнез жизни
3. Объективное исследование: оценка характера телосложения и веса, с измерением индекса массы тела по Brey по формуле:

$$\text{ИМТ} = M_{\text{ТЕЛА}}(\text{кг})/\text{рост}^2(\text{м}^2)$$

У женщин репродуктивного возраста ИМТ – 20 - 26 баллов является нормой, 26 - 30 баллов говорит о малой вероятности возникновения метаболических нарушений, больше 30 баллов свидетельствует о средней степени и свыше 40 – о высокой степени возникновения метаболических нарушений.

- оценка типа ожирения по индексу объема талия/бедро (ИОТБ).

ИОТБ > 0,8 свидетельствует об андроидном типе ожирения. В нашем исследовании оценка этого параметра имела важное значение, так как защитное влияние этого параметра на кость является установленным фактом.

- оценка состояния функций важнейших органов и систем.

#### 4. Гинекологический анамнез

- характеристика менструального цикла
- количество родов в анамнезе, длительность лактационного периода
- перенесенные гинекологические заболевания
- возраст менопаузы и характер прекращения менструального цикла
- особенности течения перименопаузального периода
- продолжительность постменопаузы, ее особенности.

**Оценка двигательной активности женщин с остеопорозом по модифицированному опроснику A. Leiding, 1998**

	Виды двигательной активности	а) Легко, без помощи	б) Трудно, но самостоятельно	в) Только с помощью	г) Невозможно
1	Изменение положения (одевание)	+(-)	+(-)	+(-)	+(-)
2	Прогулка	+(-)	+(-)	+(-)	+(-)
3	Подъем по ступеням	+(-)	+(-)	+(-)	+(-)
4	Подъем тяжестей (прогулки, портфель и т.д.)	+(-)	+(-)	+(-)	+(-)

**Результаты тестирования физической активности женщин с остеопорозом в различные периоды постменопаузы по опроснику Cooper, 1995.**

1	Время, мин., в положении стоя	а) Отсутствует	б) от 1-30 мин	в) от 30-60 мин	г) более 60 мин
2	Темп движения	а) Очень медленно	б) медленно	в) нормальная скорость	г) бегом
3	Длительность прогулки	а) Отсутствует	б) от 1-30 мин	в) от 30-60 мин	г) бегом
4	Активность, требующая мышечных усилий	а) Иногда	б) Реже, если раз в неделю	в) Несколько раз в неделю	г) Несколько раз в день
5	Продуктивная деятельность (работа по дому в саду и т.д.)	а) Отсутствует	б) от 1-5	в) от 5-10	г) Более 10

**Болевой синдром в костях определялся с помощью балльной оценки:**

0– Отсутствие болей	1 – Боли в позвоночнике после выражен. физ. нагр.	2 – Боли в позвоночнике при малой физ.нагрузке и при длительной статической нагрузке	3 – Боли в позвоночнике и др. костях при перемене положения тела и в покое	4 – Боли в костях, возникающие при малейшем движении и в покое, нарушающие ночной сон
---------------------------	---	---	--	---

**Анкета национального фонда остеопороза США.**

1	У вас небольшие тонкие кости?	А) да	Б) нет
2	Есть ли у вас родственники с остеопорозом или переломами?	А) да	Б) нет
3	У вас ранняя (послеоперационная) менопауза?	А) да	Б) нет
4	В вашей диете мало молочных продуктов?	А) да	Б) нет
5	Вы курите?	А) да	Б) нет
6	Вы употребляете алкоголь?	А) да	Б) нет
7	Вы принимаете гормональные препараты (глюкокортикоиды) для лечения астмы, артрита?	А) да	Б) нет
8	Вы принимаете большие дозы тиреоидных гормонов?	А) да	Б) нет
9	Вы редко занимаетесь физическими упражнениями?	А) да	Б) нет

Для определения качества жизни женщин с ОП в постменопаузе нами были использованы такие анкеты-опросники, как «Физическая активность

женщин с остеопорозом в различные периоды постменопаузы» (Cooper, 1995), анкета национального фонда остеопороза США, модифицированный опросник «Двигательная активность женщин с постменопаузальным остеопорозом» (Leiding, 1998).

С целью определения факторов риска развития остеопении и ОП при опросе больных главным образом уделялось внимание анамнезу жизни: наличию вредных привычек (курение, алкоголь), наличию переломов костей у родственников (наследственный анамнез), также учитывался стрессовый фактор и перенесенные заболевания в анамнезе для выявления дополнительного риска вторичного ОП.

Так же оценивали менструальную функцию, где учитывали возраст наступления менархе, особенности менструального цикла, изучалась детородная функция, наличие и продолжительность лактации. Позднее менархе, нарушения менструального цикла, могут отразиться на достижении пиковой костной массы и являются факторами риска развития остеопении и ОП. Большое внимание уделялось изучению гинекологического анамнеза, наличию оперативных вмешательств на половых органах, которые могут привести к гипофункции яичников.

### **2.2.2. Определение минеральной плотности костной ткани.**

С 70-х годов 20 века изменились инструментальные методы оценки МПКТ. В клиническую практику пришли методы количественного определения МПКТ при помощи костной ультрасонометрии (КУС) и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). Однако возможность применения КУС для диагностики снижения МПКТ широко обсуждается, так как чувствительность, специфичность и воспроизводимость данного метода значительно ниже, чем ДЭРА [2,48,80,117,119,175].

К числу распространенных методов оценки состояния костной ткани относятся рентгенологические методы, которые позволяют оценивать анатомические особенности костей и структуры костной ткани, а также различные повреждения костей. Одним из недостатков рентгенографии в



диагностике ОП является низкая чувствительность метода, позволяющая определять уменьшение костной массы, когда степень снижения минерализации достигает 20 – 40%. Для диагностики остеопоротических переломов тел позвонков используется метод рентгеновской морфометрии позвоночника. Основной задачей рентгенологии является дифференциальная диагностика ОП с различными патологическими состояниями, способными приводить к уменьшению содержания в костной ткани минеральных веществ [62].

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики ОП является измерение МПКТ с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА), когда оценивается количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади ( $\text{г/см}^2$ ) [14,47,61]. Одним из стандартных методов исследования является денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, наиболее угрожаемых по переломам [49,103,109].

В нашем исследовании всем женщинам производилось определение МПКТ методом ДЭРА (аппарат фирмы «Lunar Prodigy» США) в области поясничных позвонков, дистальном отделе предплечья и в трех точках проксимального отдела бедра: в области Варда (Ward's), трохантере (Troch) и шейке бедра (Neck).

Диагностику ОП осуществляли согласно критериям ВОЗ по «Т» критерию – отклонения показателя МПКТ от нормы, соответствующей пику костной массы для здоровых лиц в возрасте 30-35 лет, и Z-критерий – отклонений от среднестатистической нормы для лиц того же пола и возраста [68].

Классификация ВОЗ:

1. Норма: МПКТ не более 1 SD от среднего значения пиковой костной массы у молодых здоровых женщин.

2. Низкая костная масса (остеопения): показатели МПКТ находятся в пределах 1-2,5 SD от среднего значения пиковой костной массы у молодых здоровых женщин – по T-критерию.
3. Остеопороз: МПКТ ниже среднего значения пиковой костной массы у молодых здоровых женщин более чем на 2,5 SD.
4. Тяжелый (развивающийся) остеопороз: МПКТ ниже среднего значения пиковой костной массы у молодых здоровых женщин более чем на 2,5 SD, имеются переломы.

Оценка результатов лечения производилась как по T-, так и по Z-критерию. Изменение на фоне лечения оценивались по разнице  $\Delta$  в % между исходными и полученными результатами на фоне терапии через год.

### **2.2.3. Определение показателей Ca – P обмена и биохимических маркеров костного ремоделирования.**

О состоянии кальций-фосфорного обмена исходно и каждые 3 месяца, а также на фоне ЗГТ судили по концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови с помощью ионселективного электрода на анализаторе электролитов «Микролит 3+2» фирмы «Коне» (Финляндия).

Уровни экскреции кальция (метод Arsenazo III), фосфора (метод Molybdate), креатинина (метод Jaffe) определяли с помощью коммерческих наборов фирмы «Коне» (Финляндия) на биохимическом анализаторе «Konelab-30».

О патогенезе заболеваний скелета и скорости ремоделирования кости судили по биохимическим маркерам, как формирования кости так и резорбции, отражающие функции остеобластов и остеокластов. Их использовали для выявления групп больных с быстрой потерей костной массы, а также для контроля эффективности лечения в короткие сроки.

Маркерами в основном являются ферменты, участвующие в ремоделировании, или компоненты костного матрикса, выделяемые в кровь в

период резорбции и формирования кости. Высокая концентрация маркеров отражает соответственно повышенный костный обмен [20,105].

### Маркеры костного ремоделирования

Маркеры резорбции кости	Маркеры формирования кости
Гидроксипролин Пиридинолин Деоксипиридинолин N-и C-телопептиды-NTX, CT <sub>x</sub> Кислая тартратустойчивая Фосфатаза	Костный изофермент щелочной фосфатазы Остеокальцин

К биохимическим маркерам формирования кости относят общую и костную щелочную фосфатазу (КЩФ), которые определяли в сыворотке крови фотометрическим методом по конечной кинетической точке на биохимическом анализаторе «Konelab» и иммуноферментным методом с использованием моноканальных антител с помощью коммерческих наборов «Alkphase-B». Также к маркерам формирования кости относится остеокальцин (ОК), который определяли в сыворотке крови иммунорадиометрическим методом с помощью набора «Cis bio International» (Финляндия).

О состоянии костной резорбции судили посредством определения уровня C-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена 1-го типа во второй утренней порции мочи на единицу креатинина и в сыворотке крови (кровь брали утром натощак) иммуноферментным методом с использованием тест-систем CrossLaps™ ELISA фирмы «Osteometer» Bio Tech». В настоящее время тест системы CrossLaps™ ELISA фирмы «Osteometer BioTech» рекомендуется международным фондом изучения ОП как маркеры мониторинга антирезорбционной терапии [24]. Для женщин репродуктивного возраста нормой CT<sub>x</sub> в крови является - 0,162-0,436 нг/мл. Вычисление результатов CT<sub>x</sub> в моче производилось с поправкой на

концентрацию креатинина (норма для женщин репродуктивного возраста в моче – 147 – 293 мкг/моль кр.)

Serum CrossLaps™ ELISA - иммуноферментный тест, предназначенный для исследований в моче продуктов деградации коллагена 1-го типа.

Концентрация пептида, определяемая при помощи CrossLaps™ в моче, не зависит от режима питания, однако, для воспроизводимости рекомендуется использовать вторую порцию утренней мочи.

Тест система CrossLaps™ ELISA основана на конкурентном связывании анти-CrossLaps™ антител с растворимым CrossLaps™ - антигеном или CrossLaps™ - антигеном, фиксированным на стенках лунок микропланшета. Сначала в лунки вносят стандарты, контроли и исследуемые образцы. Затем добавляют анти-CrossLaps™ антитела и инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре. После второй промывки следует еще одна инкубация с хромогенным субстратом в течение 15 минут, после чего реакция останавливается и измеряется поглощение.

Serum CrossLaps™ One Step ELISA - иммуноферментный тест, предназначенный для исследований в сыворотке или плазме продуктов деградации коллагена 1-го типа.

Тест-система Serum CrossLaps™ One Step ELISA основана на использовании двух высоко специфических моноклональных антител к аминокислотной последовательности ЕКАНD-β-GGR, где остаток аспарагиновой кислоты β-изомеризован. Чтобы получить специфический сигнал в системе Serum CrossLaps™ One Step ELISA, две цепи ЕКАНD-β-GGR должны быть поперечно связаны.

Стандарты, контроли и образцы вносят в соответствующие ячейки, покрытые стрептавидином, после чего используется смесь биотинилированных антител и антител, конъюгированных с пероксидазой. Затем образовавшийся комплекс между антигеном (CrossLaps™) и антителами сорбируются на поверхности, покрытой стрептавидином, через биотинилированные антитела. Последующая инкубация проводится при

комнатной температуре, затем ячейки промываются. На следующем этапе после добавления субстрата и остановки реакции серной кислотой измеряются оптические плотности в ячейках.

По заключению Мелтон III Дж. Ригз [55] определение состояния костной резорбции (СТ<sub>х</sub>, β-CrossLaps) методом иммуноферментного анализа обладает обоснованным преимуществом перед обычно используемым трудоемким и дорогостоящим методом жидкостной хроматографии высокого разрешения.

Следующее уравнение служит для корректировки значения концентрации CrossLaps<sup>TM</sup> относительно вариаций концентрации в моче:

$$\frac{\text{Корректированное значение CrossLaps}^{\text{TM}} \text{ (мкг/л)}}{\text{CrossLaps}^{\text{TM}} \text{ (мкг/моль)}} = \frac{\text{креатинин (мМ=моль/л)}}{\text{креатинин (мМ=моль/л)}}$$

О состоянии костной резорбции можно также судить по экскреции оксипролина с мочой, который определяли колориметрическим методом утром натощак по отношению к экскреции креатинина (норма ОПР/кр. Составляет 1-3 мкг/мкм.кр.)

Маркеры резорбции и костеобразования определяли исходно и каждые 3 месяца. Оценка динамики биохимических маркеров ОП производилась по степени снижения их уровней в процессе лечения. Высокие уровни маркеров костной резорбции свидетельствуют о высоком риске переломов костей, в то время как снижение уровней маркеров резорбции на 25% и более в течение 3-6 месяцев лечения говорит об эффективности антирезорбтивной терапии [106].

#### **2.2.4. Лабораторные методы исследования.**

За состоянием гипофизарно-яичниковой системы следили по данным уровней стероидных (Е<sub>2</sub>, П) и гонадотропных (ФСГ, ЛГ) гормонов в плазме крови. Также исходно определяли уровень пролактина для исключения гиперпролактинемии. Все результаты содержания исследуемых показателей выражались в международной системе СИ.

#### **Нормативные показатели гормонов в крови**

Гормоны	I ФАЗА	II ФАЗА	Единицы Измерения
ФСГ	2-10	1,5-7,0	МЕ/Л
ЛГ	2,5-15	2,3-15	МЕ/Л
ПРЛ	120-500		мМЕ/л
П	1,8-2,2	9-83	пмоль/л

Проводилось исследование в лаборатории Республиканского диагностического центра.

Уровень эстрадиола ( $E_2$ ) сопоставляли с нормативными показателями женщин в пременопаузе.

Лютеиновая фаза: 330,3-807,4 пмоль/л

Фолликулярная фаза: 173,5-367 пмоль/л

440,4-1468 пмоль/л

Базальные уровни КТ (норма 0 – 10 ng/me) и ПТГ (норма 10 – 70 pg/me) определяли в сыворотке крови иммунорадиометрическими методами с помощью наборов фирмы «Cis Bio International» (Франция).

Забор крови производился в утренние часы натощак перед назначением гормонотерапии, через 3, 6, 12 лечебных циклов в дни комбинированного приема эстрогена и прогестагена (ГТ).

### **2.3. Определение иммунного статуса.**

Изучение иммунного статуса происходило путем определения фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  методом «конкурентного» энзимного иммуно-анализа (EIA) на иммуноферментном ридере (Германия) в сыворотке крови.

Помимо всех перечисленных методов обследования, с целью исключения противопоказаний для ЗГТ и контролем состояния больных, проводили также гемостазиограмму, кольпоскопию, УЗИ гениталий, маммографию, кольпоцитологию.

Маммографию проводили один раз, перед назначением ЗГТ и через 1 год в двух проекциях - прямой и боковой. Интерпретацию результатов маммографии осуществляли в отделении рентген-радиологии Республиканского онкологического диспансера г. Махачкала.

Эхографию органов малого таза проводили с помощью серии продольных и поперечных сечений аппаратами сложного сканирования с помощью абдоминального и трансвагинального датчиков частотой 3,5-5 МГц. Определяли расположение матки и яичников, осуществляли их измерение. Главным образом уделялось внимание состоянию срединного маточного эха (М-эхо). Нормой М-эхо считали его толщину не более 4-5 мм, помимо этого оценивали эхогенность и структуру М-эхо. Узи проводили перед назначением ЗГТ, через год после лечения и по показаниям.

#### **2.4. Методы лечения больных.**

«Золотым стандартом» лечения ПМОП, а также препаратами выбора для профилактики ПМОП являются половые гормоны [55,62].

В соответствии с задачами настоящего исследования в работе проводилось изучение терапевтической активности гормонального препарата (1мг17 $\beta$ -эстрадиол + 5мг дидрогестерон).

Каждая таблетка препарата содержит низкую дозу натурального эстрогена - 1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и синтетический прогестаген - 5 мг дидрогестерона. Применяли препарат по схеме непрерывной комбинированной заместительной гормонотерапии по 1 таблетке 1 раз в день в течение 12 месяцев непрерывно.

Представленная схема лечения предполагает отсутствие циклических менструальноподобных кровотечений, что повышает степень приемлемости ЗГТ у женщин в постменопаузе.

Терапевтическая схема использования препарата, применявшегося для терапии ПМОП, представлена на рис.1

Фемостон1/5 – 28 дней

( 1 таблетка/сутки непрерывно)

17  $\beta$ -эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг

17 $\beta$ -эстрадиол 1 мг
Дидрогестерон 5 мг

28 таблеток

**Рис.1. Терапевтическая схема использования препарата гормонотерапии.**

Низкая абсорбция кальция в кишечнике и снижение его потребления с возрастом ассоциируется с повышением риска переломов [147]. Адекватное потребление кальция с пищей способствует поддержанию достаточной плотности костной ткани. Кроме этого кальций усиливает антирезорбтивный эффект эстрогенов на кости. Витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция и нормального костного метаболизма. Таким образом, адекватное потребление кальция и витамина D, содержащихся в пищевых продуктах или лекарственных препаратах, - существенная часть профилактики и лечения ОП. Это и обусловлено включение нами препарата кальция D<sub>3</sub>-никомед, который содержит 1250 мг карбоната кальция (500 мг кальция), 200 Ед витамина D в комплексное лечение костно-метаболических нарушений у многорожавших женщин в постменопаузе. Назначали препарат по 1 таблетке 2 раза в день во время еды. Это оптимальная доза для профилактики и лечения ПМОП [190].

**Протокол исследования.**

Фон	3мес.	6мес.	12мес.
Общеклиническое обследование	+	+	+
ПРЛ	-	+	+
ЛГ	-	+	+
ФСГ	-	+	+
П	-	+	+
E <sub>2</sub>	-	+	+



ПТГ	-	+	+
КТ	-	+	+
ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$	-	+	+
УЗИ гениталий	-	+	+
Маммография	-	-	+
ДЭРА	-	-	+
Маркеры образования кости в сыворотке крови – КЩФ, ЩФ, ОК	+	+	+
Маркеры резорбции кости в моче – СТ <sub>х</sub> , ОНР; в крови - СТ <sub>х</sub>	+	+	+
Креатинин в моче	+	+	+
Са, Р в моче	+	+	+
Са,Р в крови	+	+	+
Гемостазиограмма	-	+	+

## 2.5. Статистическая обработка.

Полученные результаты наших исследований обрабатывали с использованием статистических пакетов CSS версия 3.0 и SPSS версия 6.0, программы «Биостат» с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований [52,78]. Также определяли средние арифметические величины (M) и их ошибки (m). Критерий Стьюдента (t), был применен для определения значимости (достоверности) различий сопоставляемых средних величин. При анализе различий по качественным признакам использовался непараметрический критерий  $\chi^2$  (Пирсона). Разница средних величин считалась достоверной при критическом значении t или  $\chi^2$ , равным 95% доверительному интервалу ( $p < 0,05$ ). С целью определения характера связи между изучаемыми параметрами применялся корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции (r) и последующим установлением его значимости по критерию  $\chi^2$  (для качественных признаков) или критерию t (для количественных параметров).

## ГЛАВА 3.

### Материалы собственных исследований.

#### Результаты клинического обследования женщин с высоким и оптимальным паритетом, с постменопаузальным остеопорозом.

#### 3.1. Факторы риска развития остеопороза у многорожавших женщин в постменопаузе в обследуемых группах и клиническая характеристика женщин.

В соответствии с поставленными задачами и целью диссертации в ходе выполнения работы было обследовано 485 женщин, в возрасте 42-65 лет с длительностью постменопаузы до 15 лет, проживающих в регионе высокой рождаемости.

Все женщины были клинически обследованы по стандартной схеме, используемой в ГБУ НЦАГ и П РАН, включающей жалобы, анамнез, объективное гинекологическое обследование. Данные лабораторных и инструментальных методов исследований представлены в следующих главах.

Все обследованные нами пациентки имели женский фенотип. Избыточный вес имели 30 женщин с оптимальным паритетом (42,3%) и 49 (54,3%) пациенток с высоким паритетом. Массо-ростовой коэффициент (ИМТ=20-26) соответствовал норме у 33 (46,8%) и 40 (44,3%) женщин соответственно. Ожирение характеризовалось равномерным отложением по всему телу подкожно-жировой клетчатки. Для выяснения типа ожирения использовали индекс «талия/бедро», характеризующий соотношение жировой ткани в различных областях тела, который у наших пациенток не отличался по группам и в среднем соответствовал возрастной норме, был равен 0,87.

При исследовании анамнеза жизни было выяснено, что половина женщин обеих групп, указывали на повышенный уровень стресса; 4% (3) пациенток с оптимальным паритетом и 6,8% (6) с высоким паритетом

курили более 8 сигарет в день; 34,3% (24) и 33,4% (30) соответственно - вели малоподвижный образ жизни; 9,3% (7) и 6,8% (6) - употребляли кофе более 4 чашек в день; у 18,4% (13) и 15,7% (14) женщин - матери имели переломы осевого скелета (позвоночника и шейки бедра); у 145 пациенток (90,6%) обеих групп имелись экстрагенитальные заболевания, которые не являлись противопоказанием к ЗГТ. Структура и частота встречаемости их представлена в таблице 1.

Таблица 1.

### Экстрагенитальные заболевания у обследованных женщин

Экстрагенитальные Заболевания	Высокий паритет (n=90)		Оптимальный паритет (n=70)	
	абс.	%	абс.	%
Аллергические заболевания	5	5,1	5	6,7
Артроз-артриты, остеохондроз позвоночника	31	34,2	22	31,2
Варикозное расширение вен конеч- конечностей	13	14,3	12	17,8
Гипертоническая болезнь I-II	18	20,1	5	6,7
Доброкачественные заболевания молочных желез	29	32,6	14	20,1
Сахарный диабет II типа	5	5,1	3	4,5
Хронические заболевания желудочно-печеночно-кишечного комплекса	40	44,3	17	24,5
Хронический пиелонефрит	11	12,6	6	8,9

Основными факторами риска развития ОП являлись заболевания желудочно-печеночно-кишечного комплекса (хронические панкреатиты, колиты, гастриты, холециститы), они составили у 44,3% женщин с высоким

паритетом и у 24,5% с оптимальным паритетом; и довольно часто у обследованных нами женщин встречались заболевания суставов: 34,2% и 31,2% соответственно.

Доброкачественные изменения молочных желез (умеренная гиперплазия железистого компонента, остаточные явления фиброаденоматоза, фиброзно-кистозная мастопатия) у пациенток с высоким паритетом встречались чаще, чем у женщин с оптимальным паритетом (32,6% и 20,1% соответственно).

Частота остальных заболеваний в значительной степени по группам не различалась. К аллергическим заболеваниям относились пищевая и лекарственная непереносимость, сезонный ринит, крапивница. Варикозное расширение вен конечностей не сопровождалось тромбофлебитами и изменениями гемостазиограммы и не являлось противопоказанием к назначению ЗГТ.

Подробно изучали гинекологический анамнез: возраст менархе, особенности становления, характеристику менструального цикла, его нарушения, паритет, длительность лактационного периода, применяемые ранее методы контрацепции, наличие гинекологических заболеваний в прошлом и на момент обследования.

#### 1. Характеристика менструального цикла.

При исследовании менструальной функции было выявлено, что у пациенток с высоким паритетом аменорея в анамнезе наблюдалась в 2 раза чаще, чем у пациенток с оптимальным паритетом: 40,7% и 20,3% соответственно. При этом средняя продолжительность вторичной аменореи у женщин с высоким паритетом составила  $15,3 \pm 5,1$  года.

Анализ причин аменореи у пациенток обеих групп показал, что наиболее часто нарушения менструального цикла возникают после инфекционных заболеваний, родов и абортов.

Частота развития гиперпролактенемии у пациенток с высоким паритетом превалирует над таковой у пациенток с оптимальным паритетом

10,0% и 5,5% соответственно. Возможно, так как имели место длительные периоды лактации.

## 2. Половая функция

Достоверной разницы между обследуемыми группами не выявлено. Средний возраст начала половой жизни составил  $19,1 \pm 0,8$  лет. Нерегулярной половой жизнью жили 49 (30,4%) женщин, к причинам они относили развод, снижение либидо, диспареунию из-за сухости во влагалище. Регулярная половая жизнь имела место у 88 (55,3%) женщин.

## 3. Гинекологический статус.

Все женщины прошли гинекологическое обследование, при котором было выявлено:

- опущение стенок влагалища II степени у 58,4% (53) женщин с высоким паритетом 57,9% (41) женщин с оптимальным паритетом.
- бледность и сухость слизистых оболочек влагалища – у 84,3% (76) и 82,3% (58) пациенток соответственно.
- шейка матки у всех обследованных была цилиндрической формы у 31 женщин имелись воспалительные изменения шейки матки и влагалища, у 34-х – трофические изменения.
- у 130 женщин (81,2%) размеры матки соответствовали возрастной норме, у 30 (18,9%) – размеры матки несколько увеличены, до 5-6 недель беременности за счет миоматозных узлов небольших размеров.
- в области придатков патологических изменений не выявлено.

## 4 Гинекологические заболевания в анамнезе и на момент обследования.

Гинекологические заболевания в анамнезе были выявлены у 69 (76,8%) женщин с высоким паритетом и у 42 (60,1%) женщин с оптимальным паритетом. Частота гинекологических заболеваний и перенесенных оперативных вмешательств у женщин обследованных групп представлена в таблице 2.

Таблица 2.

**Частота гинекологических заболеваний и перенесенных  
оперативных вмешательств у женщин с высоким и оптимальным  
паритетом.**

Название заболевания и оперативного вмешательства	Высокий паритет n=90		Оптимальный паритет n=70	
	Абс	%	Абс	%
Воспалительные заболевания гениталий	28	30,9	23	33,4
Миома матки	18	20,1	11	15,6
Эрозия шейки матки	30	33,4	23	33,4
Аденомиоз	16	17,6	5	6,9
Доброкачественные опухоли яичников	16	17,6	6	8,9
Гиперпластические процессы эндометрия	22	24,3	12	17,8
Наружный генитальный эндометриоз	5	6	2	2,3
Предменструальный синдром	41	46	15	21
Диатермокоагуляция шейки матки	28	31	17	24,5
Диагностическое выскабливание слизистой тела матки	23	25,9	16	22,3
Тубэктомия по поводу внематочной беременности	5	6	5	6,9
Одностороннее удаление яичника в продуктивном возрасте (кистома, пиовар)	6	6,8	3	4,5
Резекция яичников в репродуктивном возрасте	6	6,8	5	6,9
Надвлагалищная ампутация матки без придатков	10	11	8	11,2
Надвлагалищная ампутация матки с придатками	7	7,6	5	6,9
Экстирпация матки без придатков	8	8,4	6	8,9

Данные таблицы 2 показывают, что предменструальный синдром (ПМС) был диагностирован в 2 раза чаще при высоком паритете (46% и 21%), гиперпластические процессы эндометрия также выявлены чаще у женщин с высоким паритетом 24,3% и 17,8% соответственно. На момент обследования и лечения у 18 (20,1%) женщины были обнаружены миома матки, миоматозные узлы имели субсерозное или интерстициальное расположение, небольшие размеры (до 3-см) и не являлись противопоказанием для назначения ГТ. Воспалительные процессы гениталий и эрозия шейки матки были обнаружены у каждой третьей женщины обеих групп.

Из анамнеза было выяснено, что у всех женщин гистерэктомии были проведены на фоне физиологического снижения функции яичников.

Для выявления патологических образований в молочной железе все женщинам обеих групп была произведена маммография, помимо двусторонней пальпации молочных желез и окружающих тканей. По данным маммографии у (26) 16,3% женщин выявлены следующие патологические изменения: узловые или кистозные образования в молочных железах, превалирование железистого компонента. Все женщины с описанными случаями направлены к онкологу.

Также всем пациенткам перед назначением ГТ исследовали свертывающую систему крови, что позволяло исключать из исследования женщин со склонностью к тромбоэмболическим процессам.

При исследовании гинекологического анамнеза обращали внимание на характер течения периода пременопаузы и характер прекращения менструаций. При этом наблюдались следующие формы прекращения менструаций: регулярный цикл с последующим резким прекращением менструаций, постепенное угасание менструальной функции по типу олигоменореи – увеличение интервалов между менструациями и уменьшение их интенсивности, мено- и метроррагии – обильные и длительные

менструации после задержек. Данные о нарушениях менструального цикла в зависимости от паритета представлены в табл.3.

Результаты исследований показывают, что у женщин с высоким паритетом, в отличие от женщин с оптимальным паритетом изменения менструального цикла до менопаузы в большинстве случаев характеризовались мено- и метроррагиями 45,9% (41 женщин).

Таблица 3.

### Нарушения менструального цикла в обследованных группах

Характер менструаций	Число обследованных (n=160)			
	Высокий паритет n=90		Оптимальный паритет n=70	
	Абс	%	Абс	%
Резкое прекращение	20	17,6	19	26,7
Олигоменорея	33	36,8	30	42,3
Мено- и метроррагии	41	45,9	22	31,2

Факторы риска развития постменопаузального остеопороза у обследованных женщин в зависимости от паритета представлены в таблице 4.

Из таблицы 4 видно, что наиболее часто встречающиеся фактора риска – это нарушения менструальной функции по типу аменореи и олигоменореи (50,9% и 23,4% соответственно у женщин с высоким паритетом и 24,5% и 17,8% с оптимальным паритетом); заболевания желудочно-печеночно-кишечного комплекса (44,3% и 24,5% соответственно); операции на яичниках, трубах, матке (41,8% и 41% соответственно); стресс (54,3% и 61% соответственно); малоподвижный образ жизни (34,2% и 33,4% соответственно); заболевание суставов (34,3% и 31,2% соответственно); лактация более 6 месяцев (38,4% и 22,3% соответственно).

72,6% (116) женщин имели более 3-х факторов риска развития остеопороза и только 3,9% (6) пациенток не имели факторов риска развития ОП.



Таблица 4.

**Частота факторов риска развития ПМОП в зависимости от паритета в обследуемых группах**

Факторы риска	Высокий паритет n=90		Оптимальный паритет n=70	
	Абс	%	Абс	%
Стресс	49	54,3	43	61
Гиподинамия	31	34,2	23	33,4
Курение (более 10 сигарет в день)	5	6	5	6,7
ИМТ<20	11	11,8	8	11,2
Кофе >5 чашек в день	8	9,3	5	6,7
Переломы у матери	17	18,5	11	15,6
Заболевания суставов	31	34,3	22	31,2
Заболевания желудочно-печеночно-кишечного комплекса	40	44,3	17	24,5
Менархе старше 15 лет	39	43,4	22	31,2
Олигоменорея	21	23,4	12	17,8
Аменорея (первичная, вторичная)	46	50,9	17	24,5
Лактация >6 месяцев	35	38,4	16	22,3
Менопауза моложе 45 лет	14	16	6,2	8,9
Операции на яичниках, трубах, матке	38	41,8	29	41
Функциональная гиперпролактинемия	23	26	5	6,7

Необходимо отметить, что у женщин с высоким паритетом преобладают такие факторы риска как - выраженные нарушения менструальной функции (олигоменорея и аменорея), заболевания желудочно-печеночно-кишечного комплекса, длительная лактация, позднее менархе,

заболевание суставов, ранняя менопауза, что в свою очередь говорит о более высоком риске развития ОП у женщин с высоким паритетом.

Корреляционные взаимосвязи МПКТ с различными факторами риска развития ОП при высоком и оптимальном паритете представлены в таблицах 5, 6.

Из таблицы 5 видно, что наибольшая обратная зависимость МПКТ в области  $L_1 - L_{IV}$  у пациенток 2-й группы была от паспортного возраста и возраста менархе; прямая корреляционная зависимость - от массы тела. А в области предплечья, трохантера, шейки бедра и в области Варда - наибольшая корреляционная зависимость МПКТ была от паспортного возраста, возраста менопаузы и от продолжительности постменопаузы, а прямая - от индекса ОТ/ОБ. Можно сделать вывод, что у женщин с оптимальным паритетом основными факторами риска развития ОП являлись возраст и продолжительность постменопаузы, что еще раз подтверждает основную причину развития ОП в данной группе – дефицит эстрогенов, т.е. наличие именно постменопаузального остеопороза.

Таблица 5.

**Корреляционная взаимосвязь МПКТ в L<sub>I</sub>-L<sub>IV</sub>, проксимальном отделе бедра и предплечье от некоторых факторов риска развития ОП у пациенток с оптимальным паритетом**

Факторы риска по развитию остеопороза	Коэффициент корреляции r для МПКТ в области L <sub>I</sub> -L <sub>IV</sub>	Коэффициент корреляции r для МПКТ в Варда	Коэффициент корреляции r для МПКТ в области Troch	Коэффициент корреляции r для МПКТ в области Neck	Коэффициент корреляции r для МПКТ в области предплеч.
Возраст	- 0,540*	- 0,529*	- 0,544*	- 0,570*	- 0,520*
Продолжительность постменопаузы	- 0,135	- 0,313*	- 0,412*	- 0,442*	- 0,410*
Возраст менопаузы	-0,462*	- 0,471*	- 0,421*	- 0,416*	- 0,408*
Возраст менархе	-0,219	- 0,240	- 0,209	- 0,228	- 0,202
Масса тела	- 0,270*	- 0,249	- 0,129	- 0,102	- 0,125
Рост	- 0,170	- 0,118	- 0,102	- 0,110	- 0,099
Индекс ОТ/ОБ	- 0,005	0,332*	0,317*	0,300*	0,303*
Олиго-аменорея	- 0,213	- 0,222	- 0,242	- 0,207	- 0,226
Количество родов	- 0,019	- 0,032	- 0,039	- 0,022	- 0,042
Кол-во беременностей	- 0,099	- 0,103	- 0,105	- 0,128	- 0,093
Лактация более 6 мес.	- 0,172	- 0,043	- 0,075	- 0,103	- 0,064

\* - значения показывающее наличие корреляционной зависимости между изучаемыми параметрами с высокой степенью надежности (p<0,05)

**Корреляционная взаимосвязь МПКТ в L<sub>I</sub>-L<sub>IV</sub>, проксимальном отделе бедра и предплечье от некоторых факторов риска развития ОП у пациенток с высоким паритетом**

Факторы риска по развитию остеопороза	Коэффициент корреляции r для МПКТ в области L <sub>I</sub> -L <sub>IV</sub>	Коэффициент корреляции r для МПКТ в Варда	Коэффициент корреляции r для МПКТ в области Troch	Коэффициент корреляции r для МПКТ в области Neck	Коэффициент корреляции r для МПКТ в области предплечья
Возраст	- 0,542*	- 0,362*	- 0,342*	- 0,532*	- 0,536*
Продолжительность постменопаузы	- 0,222	- 0,297*	- 0,363*	- 0,313*	- 0,369*
Возраст менопаузы	-0,373*	- 0,425*	- 0,552*	- 0,563*	- 0,557*
Возраст менархе	-0,219	- 0,292*	- 0,422*	- 0,402*	- 0,423*
Масса тела	- 0,224	- 0,238	- 0,193	- 0,199	- 0,192
Рост	- 0,170	- 0,182	- 0,132	- 0,156	- 0,142
Индекс ОТ/ОБ	- 0,009	0,283	0,317	0,363	0,312
Олиго-аменорея	- 0,290*	- 0,302*	- 0,362*	- 0,402*	- 0,432*
Количество родов	- 0,419*	- 0,442*	- 0,373*	- 0,311*	- 0,293
Кол-во беременностей	- 0,209	- 0,103	- 0,115	- 0,116	- 0,112
Лактация более 6 мес.	- 0,377*	- 0,413*	- 0,282*	- 0,314*	- 0,319*

\* - значения показывающее наличие корреляционной зависимости между изучаемыми параметрами с высокой степенью надежности ( $p < 0,05$ )

Данные таблицы 6 свидетельствуют, что у пациенток с высоким паритетом помимо обратной корреляционной зависимости МПКТ в L<sub>I</sub> – L<sub>IV</sub> и проксимальном отделе бедра от возраста и продолжительности менопаузы также как и у пациенток с оптимальным паритетом, имеется обратная

достоверная зависимость МПКТ в кортикальных структурах (трохантер и шейка бедра) от возраста менопаузы, возраста менархе, длительности лактации, количества родов олиго- и аменореи. Результаты исследования доказывают более высокий риск развития остеопении и остеопороза у женщин с высоким паритетом в сравнении с оптимальным паритетом у женщин.

Необходимо отметить, что ни один из факторов риска сам по себе не может повлиять на величину МПКТ, несмотря на их обилие, только сочетание нескольких факторов, может способствовать развитию остеопении и остеопороза. В нашем исследовании 72,6% (116) женщин с остеопенией и ОП, установленным методом ДЭРА, имели 3 и более факторов риска развития ОП. Это подтверждает мнение о том, что наличие 3-х и более факторов риска развития ОП должно свидетельствовать в пользу проведения у пациентки в постменопаузе ДЭРА.

### **3.2. Особенности клинического течения остеопенического синдрома в постменопаузе в регионе высокой рождаемости.**

На момент обследования предварительный диагноз «постменопаузальный остеопороз» был выставлен у 37(41,6%) женщин с высоким паритетом и у 27 (38,4%) женщин с оптимальным паритетом. Встречались такие заболевания как - артроз тазобедренного сустава у 8 (6,8%) пациенток с высоким паритетом и у 3 (4,5%) пациенток с оптимальным паритетом, радикулиты и радикулоневрит у 41 (46%) и у 31 (44,5%) обследуемых соответственно, плексит у 5 (5,9%) и у 3 (4,5%) женщин, остеохондроз у 39 (43,5%) и у 30 (42,2%) пациенток.

У большинства женщин давность заболевания составляла от 5 до 10 лет. Основной жалобой больных являлась боль в крестце и поясничной области, усиливающаяся при физической нагрузке, которая встречалась почти у каждой третьей пациентки независимо от паритета (37% и 34%

соответственно) и давности наступления менопаузы. Также отмечались жалобы на боли в суставах у 26,7% (24) и у 22,3% (16) соответственно, нарушение походки – 25,9% (23) и 22,3% (16), чувство тяжести между лопатками - 34,3% (31) и 28,9% (20).

Учитывая волнообразное течение заболевания, степень выраженности болевого синдрома по 4-х балльной системе была различной не только у разных больных, но и у одной и той же больной в различные периоды. Необходимо отметить, что болевой синдром при ОП имеет резистентность к лечению нестероидными противовоспалительными препаратами. В 1-й группе болевой синдром составил  $2,74 \pm 0,32$  баллов, во 2-й группе -  $3,0 \pm 0,53$  баллов.

Исследуя данные анкеты, разработанной Национальным Фондом остеопороза США (табл. 7), с целью выявления степени риска развития ОП, нами установлено, что 79,5% женщин с высоким паритетом и 53,4% женщин с оптимальным паритетом в постменопаузе могут быть отнесены в группу высокого риска развития ОП.

Таблица 7.

**Анкета Национального Фонда остеопороза США**

Вопрос	Да				Нет			
	Группы							
	1-я гр. n=90		2 гр. n=70		1-я гр. n=90		2 гр. n=70 гр.	
	абс	%	Абс	%	Абс	%	абс	%
	У вас небольшие тонкие кости?	59	65	42	60	33	37	29
Есть ли у вас родственники с ОП или переломами?	50	55	42	60	42	47	29	42
У вас ранняя послеоперационная менопауза?	41	45	22	32	52	58	49	70
В вашей диете мало молочных продуктов?	68	75	57	81	24	27	15	21
Вы редко занимаетесь физическими упражнениями?	75	83	60	85	17	19	12	17
Вы курите?	4	4,9	4	6	86	95,3	67	96
Вы употребляете алкоголь?	18	20	16	23	74	82	55	79
Вы принимаете гормональные препараты для лечения астмы, артрита?	-	-	-	-	-	-	-	-
Вы принимаете большие дозы тиреоидных гормонов?	-	-	-	-	-	-	-	-

Результаты тестирования физической активности по опроснику Соорег (1995) (таблица 8) показывают, что у пациенток основной группы имеет место резкое снижение физической активности, требующей мышечных усилий; уменьшается время, проводимое в положении стоя и длительность прогулки.

Из таблицы 8, при оценке двигательной активности по модифицированному опроснику Leding видно, что у женщин с высоким

паритетом - имелись трудности при подъеме по ступеням, подъеме тяжестей, отмечалось более выраженное снижение многих показателей, по сравнению с женщинами с оптимальным паритетом.

При проведении рентгенологического исследования, наиболее общими симптомами ОП у обследуемых пациенток были - уменьшение или полное исчезновение поперечной исчерченности тел позвонков, усиление склероза замыкательных пластинок и появление вдавленных переломов в центральных отделах этих пластинок, снижение плотности рентгенологической тени заснятых отделов скелета, исчезновение трабекулярного рисунка.

Учитывая все вышеизложенное, можно прийти к выводу, что особенностями клинического течения остеопенического синдрома в постменопаузе при высоком паритете являются - выраженное снижение двигательной и физической активности по опросникам Cooper (1998) и Leiding (1990); более интенсивный болевой синдром ( $2,82 \pm 0,25$  баллов) в поясничной области и в крестце.

Полученные нами результаты позволяют прийти к мнению о необходимости активного выявления факторов риска развития ОП, нарушений фосфорно-кальциевого обмена, скринингового проведения ДЭРА у женщин в пери- и постменопаузе, проживающих в регионе высокой рождаемости.