

А.Н. Беловол, академик НАМН України, д.м.н., профессор.
И.И. Князькова, д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Остеопороз у молодых женщин: фокус на факторы риска

Остеопороз – это прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее микроархитектоники, которое приводит к значительному увеличению хрупкости костей и повышению вероятности их переломов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в структуре хронических заболеваний по социально-экономической и медицинской значимости остеопороз занимает четвертое место после сердечно-сосудистой, онкологической патологии и сахарного диабета. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что около 15% женщин в пременопаузальном возрасте (от 30 до 40 лет) имеют минеральную плотность кости (МПК) <-1 стандартное отклонение от возрастной нормы (остеопения) по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, и, по разным сведениям, от 0,6 до 2,5% имеют МПК <-2,5 СО (остеопороз).

В последние годы все большее беспокойство вызывает тенденция к росту количества случаев травматических повреждений не только у лиц пожилого и старческого возраста, но и у детей и подростков, хотя исследования по изучению частоты переломов в популяции молодых людей ограничены. В исследовании С. Соорег и соавт. отмечено, что частота переломов позвонков у молодых пациентов (<35 лет) составляет 3 случая на 100 тыс. населения в год с увеличением до 21 случая у лиц в возрасте 35-44 лет, и они часто ассоциировались с травмой. Это подтверждает необходимость дальнейшего изучения вопросов патогенеза остеопороза. Особое значение отводится идентификации факторов, определяющих возникновение остеопении не только в пре- и постменопаузе, но и у женщин молодого возраста. В представленной статье рассматриваются факторы риска развития остеопороза, наиболее часто выявляемые у молодых женщин, знание которых позволит проводить обучение пациенток и мероприятия по профилактике возникновения этого заболевания.

Вероятность развития остеопороза у взрослого человека обусловлена возникновением дисбаланса между двумя основными факторами, поддерживающими нормальное состояние костной ткани. Первым из них является пиковая костная масса, или максимальный показатель костной массы, которого человек может достичь в течение жизни. Как правило, максимальное значение костной массы отмечается в возрасте 20-25 лет, когда доминируют процессы костеобразования. При этом основную роль в формировании массы кости играют питание, гормональные и механические факторы, физические нагрузки. Недостаточное питание и особенно низкое потребление кальция в детском и подростковом возрасте относятся к числу очень важных причин развития остеопороза в зрелом возрасте, как у женщин, так и у мужчин. Вторым фактором, обуславливающим нормальное состояние костной ткани, является скорость потери костной массы на протяжении 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.

Остеопороз у молодых женщин развивается вследствие уменьшения пиковой костной массы или увеличения потери костной массы. Особо следует подчеркнуть, что у молодых женщин пиковая костная масса может оказывать существенное влияние на риск развития остеопороза в будущем.

Установлено, что в период менархе под воздействием половых гормонов начинается торможение роста за счет блокады зон роста. В репродуктивном возрасте под влиянием циклического выделения эстрогенов и прогестерона к 18-20 годам формируется пиковая масса костной ткани, которая также находится под воздействием и других гормонов и факторов в организме. В пубертатном и репродуктивном возрасте, особенно в период формирования пиковой костной массы, отмечено доминирующее влияние половых гормонов на костную ткань. Поэтому на фоне дефицита половых гормонов при аменорее нарушается формирование пиковой костной массы, а также возможно развитие остеопении и остеопороза. А.А. Гависова и соавт. ретроспективно изучили данные 234 пациенток с аменореей различного генеза. Установлено, что для женщин с преждевременной недостаточностью функции яичников и гипогонадотропной аменореей при длительности аменореи до 5 лет были характерны менее выраженные изменения МПК исследуемых сегментов скелета по сравнению с пациентками с продолжительностью аменореи более 5 лет. Авторы заключили, что всем больным при аменорее (дефиците эстрогенов) показано проведение остеоденситометрии. Снижению МПК наиболее подвержены сегменты скелета, в которых в значительной мере представлена губчатая ткань, – поясничный отдел позвоночника и дистальный отдел предплечья. На состояние МПК оказывает влияние длительность аменореи и своевременно начатая гормональная терапия.

Факторы риска развития остеопороза у молодых женщин

Дефицит эстрогенов является важным фактором риска развития остеопороза у женщин. Н. Hoshino и соавт. показали, что ускорение костного метаболизма происходит за 4 года до наступления менопаузы. Предполагается, что «ранние» приливы могут косвенно указывать на усиление костного метаболизма, помогая выявлять пациенток с повышенным риском переломов в дальнейшем. Отмечено, что развитию остеопороза у женщин пре- и постменопаузального возраста способствуют следующие факторы: низкая информированность о возрастных изменениях в пре- и постменопаузальном периоде, несбалансированное питание, особенности акушерского анамнеза (высокий паритет при низком интергенетическом интервале), высокая частота хронических пиелонефритов, йоддефицитных состояний. МПК находится в обратной зависимости от возраста пациенток в пре- и постменопаузе.

Однако, несмотря на гипофункцию яичников у женщин в пре- и постменопаузальном периоде, не у всех из них развиваются остеопения и остеопороз. Эпидемиологические исследования показывают, что у 3 из 4 пациенток в пременопаузе МПК сохраняется. Для большинства случаев остеопороза характерна семейно-генетическая предрасположенность, при этом наследственность определяет примерно 60-70% вариабельности костной массы. Среди предрасполагающих факторов развития остеопороза не менее важное значение имеет влияние окружающей среды, которое в значительной степени определяет частоту переломов костей.

Основные факторы риска развития остеопороза – наследственная предрасположенность, прием лекарственных средств, хронические заболевания, образ жизни и др. Переломы костей до 35-летнего возраста, случаи переломов костей у отдельных членов семьи, низкая плотность костной массы также являются факторами риска, знание которых важно для ранней диагностики остеопении и профилактики остеопороза.

Согласно данным проспективного анализа уровней МПК в зависимости от паттерна аллелей и генотипов по генам COL1A1, VDR, BGLAP и CALC аллели и генотипы по генам COL1A1, VDR и CALCR ассоциированы с развитием остеопороза. Показано отличие частот генотипов и аллелей генов COL1A1, VDR и CALCR у женщин с быстрой потерей МПК от таковых у женщин с медленной потерей МПК. Так, гомозиготность по аллелю t гена VDR, аллелю s гена COL1A1 и аллелю T гена CALCR повышает риск высокой скорости потери МПК у женщин в постменопаузе. Выявлен синергический (аддитивный) эффект сочетаний изученных «функционально неполноценных» генотипов по генам VDR и COL1A1 при развитии и прогрессировании остеопороза. Авторы исследования заключили, что анализ генетического полиморфизма генов VDR и COL1A1 можно рекомендовать в качестве прогностического теста для оценки риска быстрой потери МПК и развития тяжелого остеопороза у женщин в постменопаузе.

Среди других факторов риска развития остеопороза следует отметить: расовые различия, позднее менархе или ранняя менопауза в возрасте до 45 лет, низкое потребление кальция с продуктами питания, недостаточная физическая активность, злоупотребление алкоголем и кофеинсодержащими напитками, курение, плохое состояние зубов и т.д.

Данные клинических исследований свидетельствуют, что при лечении антидепрессантами количество переломов возрастает независимо от класса препаратов. Наибольший риск отмечен при



А.Н. Беловол



И.И. Князькова

лечении селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) – риск переломов бедренной кости или шейки бедра увеличивался в 2,35 раза (95% доверительный интервал 1,94-2,84), а на фоне применения трициклических антидепрессантов – в 1,76 раза (95% ДИ 1,45-2,15). Однако на показателе частоты переломов более негативно сказывалось использование СИОЗС, чем препаратов других групп. В то же время в указанных исследованиях установлено, что продолжающийся прием психотропных препаратов был более строгим предиктором переломов по сравнению с применением антидепрессантов в прошлом. Одним из объяснений повышения риска переломов на фоне психофармакотерапии является возрастающая частота падений из-за побочного действия психотропных лекарственных средств.

Факторы риска окружающей среды можно разделить на две категории: образ жизни и другие.

К факторам риска образа жизни и поведения, связанным с повышенным риском потери костной массы, относятся:

- курение, ассоциирующееся с ускоренной потерей МПК и увеличением риска перелома шейки бедра у пожилых людей;
- употребление алкоголя (более 3 единиц в день; 1 единица = 8-10 г этанола);
- употребление кофеина более 330 мг/сут.

Курение является значимым фактором риска развития остеопороза. В большинстве исследований доказано, что курение у женщин в постменопаузальном периоде способствует снижению МПК, тогда как в пременопаузальном периоде этот показатель у курящих и некурящих не различается. В то же время курение в молодом возрасте у женщин приводит к быстрой потере костной массы в период менопаузы. Курящие женщины достоверно больше подвержены риску переломов бедра.

Что касается злоупотребления алкоголем, то в настоящее время имеются единичные работы, подтверждающие отрицательное влияние алкоголя на образование костной ткани, даже при употреблении невысоких доз алкоголя (до 30 мл крепких напитков в день). В литературе приводятся данные об изменении уровней остеокальцина, паратиреоидного гормона, кальцитонина и витамина D на фоне приема различных доз алкоголя. Однако на сегодня более убедительно показана связь только злоупотребления алкоголем с низкой МПК, что обусловлено, по-видимому, нарушением абсорбции кальция

Продолжение на стр. 54.

А.Н. Беловол, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор,
И.И. Князькова, д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии
Харьковского национального медицинского университета

Остеопороз у молодых женщин: фокус на факторы риска

Продолжение. Начало на стр. 39.

и витамина D. Кроме того, при злоупотреблении алкоголем повышается склонность к падениям, а значит, возрастает риск переломов костей.

Рост, масса тела и уровень физической активности определяют примерно 17-20% вариативности пиковой костной массы. Показано, что у женщин, ограничивающих потребление пищи из-за боязни ожирения, костная масса снижается и ее значения коррелируют со степенью уменьшения массы тела. Полагают, что, помимо смещения костного обмена в сторону преобладания катаболических процессов над анаболическими, у данной категории пациентов возникает дисбаланс оси «соматотропный гормон – соматомедин С», приводящий в итоге к нарушению синтеза инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) печенью и снижению костной плотности. Женщины с крайней формой такого ограничения питания – нервной анорексией, как правило, имеют остеопенический синдром и низкий уровень эстрогенов в крови. С помощью гистоморфометрии у них выявляют снижение количества трабекул и уменьшение толщины кортикального слоя, выраженность которых зависит от длительности заболевания. Обычно нормализация питания и восстановленные массы тела способствуют увеличению костной плотности, уровня ИФР-1 и остеокальцина в крови. Чем длительнее был период нормального функционирования яичников, предшествующий возникновению заболевания, тем выше вероятность полного восстановления костной массы.

Низкий индекс массы тела и/или низкая масса тела ассоциируются с остеопорозом, в связи с чем низкий индекс массы тела (менее 19 кг/м²) предполагает повышенный риск уменьшения костной массы.

Низкая физическая активность также является фактором риска развития остеопороза. Существует связь между физической нагрузкой и более высоким уровнем МПК в юношеском возрасте. Отсутствие постоянной физической нагрузки может приводить к потере костной ткани. В то же время физическая активность, упражнения и ходьба увеличивают прочность костной ткани и уменьшают риск переломов. Кроме того, физические упражнения укрепляют мышечный аппарат, что позволяет улучшить координацию движений и избежать падений, улучшают функциональное состояние основных систем организма, настроение, повышают устойчивость к стрессам и депрессии, нормализуют сон.

Пищевые факторы, являющиеся неотъемлемой частью жизни молодой женщины и оказывающие влияние на развитие остеопороза, включают низкое потребление с продуктами питания кальция, дефицит витамина D и высокое потребление соли. Неполноценное питание среди молодых людей обуславливает снижение пиковой костной массы на 5-10% и повышает риск перелома бедра в будущем. Кальций – главный элемент в костной ткани, в связи с чем

его поступление с пищей имеет большое значение на протяжении всей жизни, поскольку способствует поддержанию плотности костной ткани. Также кальций усиливает антирезорбтивный эффект эстрогенов на кости. Данные многочисленных исследований подтвердили существование прямой корреляции между потреблением кальция и увеличением МПК. Так, в когортном исследовании, включившем 963 женщины в возрасте 19-35 лет, изучено влияние факторов окружающей среды и образа жизни на МПК предплечья. Установлено, что полный отказ от употребления в пищу молока ассоциировался со снижением МПК. И хотя в исследовании изучались различные факторы (употребление витамина D, физическая активность, курение, употребление алкоголя, аменорея, применение оральных контрацептивов, количество беременностей, грудное вскармливание и семейный анамнез остеопороза), статистически значимым оказалось лишь употребление кальция с пищей. Несмотря на доказанное положительное влияние кальция на здоровье костей, только около 10% девочек в возрасте 9-17 лет получают ежедневно необходимое количество этого элемента.

Важную роль в профилактике и лечении остеопороза играет витамин D, улучшающий всасывание кальция в кишечнике и регулирующий обменные процессы в костной ткани. Наряду с этим витамин D способствует сохранению мышечной силы и снижению риска падений. Важно подчеркнуть, что при достаточном поступлении кальция с продуктами питания витамина D может оказаться недостаточно, и в этом случае потребуются его прием в виде препаратов.

Вторичный остеопороз составляет 50% от всех случаев остеопороза у женщин в перименопаузе и обычно является осложнением различных заболеваний (эндокринных, воспалительных, гематологических, гастроэнтерологических и др.) или лекарственной терапии (например, глюкокортикоидной). Причины вторичного остеопороза многочисленны (табл.), а потенциальный риск переломов сопоставим с риском при первичном остеопорозе.

Среди лекарственных средств, применение которых ассоциируется с увеличением риска развития остеопороза, большое внимание уделяется глюкокортикоидам. Основные положения, основанные на опыте использования глюкокортикоидов в клинической практике, таковы.

1. Назначение системных глюкокортикоидов продолжительностью более 3 мес приводит к снижению МПК и значительному повышению риска переломов позвоночника и шейки бедра.

2. При глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе переломы возникают при более высоких, чем в случае постменопаузального или сенильного остеопороза, значениях МПК.

3. Скорость потери МПК резко увеличивается в первые месяцы приема препарата. Не существует «безопасной» дозы.

4. Применение высоких доз глюкокортикоидов и большая продолжительность терапии низкими дозами могут привести к значительному дефициту МПК.

5. Для оценки риска переломов пациентам, принимающим глюкокортикоиды более 3 мес, рекомендуется измерение МПК с использованием рентгеновской денситометрии.

6. Прием системных глюкокортикоидов в дозе $\geq 7,5$ мг/сут продолжительностью свыше 3 мес требует назначения профилактических и лечебных мероприятий.

7. Прием системных глюкокортикоидов в дозе $< 7,5$ мг/сут более 3 мес требует наблюдения и обследования для решения вопроса о необходимости проведения профилактических и лечебных мероприятий (оценка факторов риска, рентген позвоночника, денситометрия)

Особо следует подчеркнуть высокую распространенность остеопороза среди спортсменок. С увеличением количества женщин всех возрастов, активно занимающихся спортом, неуклонный рост частоты остеопороза у спортсменок вызывает особое беспокойство. Подсчитано, что более 6 млн женщин в мире принимают участие в больших спортивных соревнованиях. Известно, что физические нагрузки являются важной составляющей профилактики остеопороза. Однако чрезмерная и напряженная физическая активность негативно влияет на репродуктивную и костную систему организма и, таким образом, способствует развитию остеопороза.

В 1993 г. Американская коллегия спортивных врачей ввела термин «триада спортсменок», обозначив им тревожный синдром, включающий аменорею, расстройство пищевого поведения и остеопороз. Молодые женщины стремятся достичь в течение короткого периода или поддерживать нереально низкую массу тела – это один из основных компонентов триады спортсменок. Подруги и женщины-спортсменки, поддерживающие низкую массу тела, имеют высокий риск развития остеопороза. Аменорея весьма характерна для интенсивно тренирующихся женщин: ее распространенность составляет почти 20%. У спортсменок с аменореей плотность кости значительно ниже, чем у женщин с нормальным менструальным циклом, а значит, риск травм у них выше. Степень снижения плотности кости у спортсменок, не имевших менструаций более 6 мес, приближается к таковой в постменопаузе. Такое разрежение кости может оказаться необратимым и иметь отдаленные последствия. При сопоставлении частоты усталостных переломов, случившихся в один и тот же промежуток времени при одинаковом общем пробеге у бегуний с аменореей и у бегуний с сохранным менструальным циклом, оказалось, что в отсутствие менструаций переломы возникали гораздо чаще. В крупном проспективном исследовании с участием лучших спортсменок в циклических видах спорта показано, что скорость развития остеопороза бедренной кости у спортсменок с аменореей в 2 раза выше, чем у женщин, не занимающихся спортом, в первый год после менопаузы. Таким образом, наличие синдрома триады и степень тяжести заболевания у спортсменок должны учитываться врачом.

Итак, среди факторов риска развития остеопороза и переломов костей огромное значение имеют генетические факторы и факторы внешней среды. В этом отношении чрезвычайно важно акцентировать внимание на таких факторах, как ранняя менопауза, переломы костей до 35-летнего возраста, случаи переломов костей у отдельных членов семьи (т.е. семейная предрасположенность), а также низкая МПК. С другой стороны, крайне важна информация о том, что прием некоторых лекарственных препаратов может способствовать быстрому развитию остеопороза. Не меньшее значение для профилактики и лечения целого ряда заболеваний, как и для остеопороза, имеет выявление модифицируемых факторов риска. В целом формирование единой системы подхода врачей, осуществляющих диспансерное обследование, к выявлению, профилактике и лечению остеопороза является важным условием успешной профилактики остеопороза и снижения травматизма среди женщин молодого возраста.

Таблица. Причины вторичного остеопороза у молодых женщин

Причины	Клинические состояния
Лекарственные средства	Глюкокортикоиды (при приеме per os, а также ингаляционные в высоких дозах при длительном приеме) – ↓ МПК Петлевые диуретики (фуросемид) – ↑ экскрецию ионов кальция почками Гормональные контрацептивы, в частности прогестин без эстрогена, могут ↓ МПК. Так, не рекомендуется назначение медроксипрогестерона длительностью более 2 лет Противосудорожные – ↑ риск потери костной ткани Ингибиторы протонной помпы, применяемые для лечения ГЭРБ, могут ↑ риск потери костной ткани и переломов в случае применения в высоких дозах и длительностью более 1 года Среди других лекарственных средств, снижающих МПК, следует отметить антидепрессанты, фенобарбитал, гепарин, высокие дозы левотироксина, иммуносупрессанты (препараты для химиотерапии) и др.
Эндокринные заболевания	Гипогонадизм, гипертиреоз, болезнь Кушинга, дефицит гормона роста, гипопитуитаризм, гиперпаратиреоз, сахарный диабет 1 и 2 типа
Недоедание или нарушения всасывания	Дефицит витамина D, нервная анорексия, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, резекция кишечника
Системные заболевания соединительной ткани	Ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.
Пациенты после трансплантации	Трансплантация органов и костного мозга
Другие причины	Заболевания печени, несовершенный остеогенез, ВИЧ-инфекция, гемохроматоз, идиопатический остеопороз, беременность, системный мастоцитоз, хроническая болезнь почек, злокачественные новообразования, гиперпролактинемия, множественная миелома, депрессия

Примечание: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.