ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

На правах рукописи

КРУЧИНИНА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

ОСТЕОПЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ

14.01.01 — Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. профессор Зайдиева Я.З.

Москва — 2019 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 6

ГЛАВА 1. О СОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА, МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОК С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ..... 16

1.1. Эпидемиология остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой. Состояние проблемы в России. 16

1.2. Хирургическая менопауза и остеопенический синдром..... 20

1.3. Этиология, патогенез развития остеопенического синдрома. 23

1.4. Плейотропия витамина D..... 26

1.5. Роль костного метаболизма в развитии остеопенического синдрома..... 30

1.6. Классификация остеопороза 32

1.7. Менопаузальный синдром и менопаузальная гормонотерапия у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом..... 33

1.8. Методы диагностики минеральной плотности костной ткани 35

1.9. Роль экологических факторов на развитие остеопенического синдрома 43

1.10. Современные методы профилактики и лечения остеопенического синдрома 44

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 47

2.1. Структура обследованного контингента женщин 47

2.2. Методы клинико-инструментального исследования 48

2.2.1. Клиническое обследование когорты женщин..... 48

2.2.2. Оценка факторов риска развития остеопороза 49

2.2.3. Оценка менопаузальных расстройств по шкале Грина..... 50

2.2.4. Оценка МНФ крови 51

2.2.5. Определение вульвовагинальной атрофии..... 52

2.2.6. Оценка индекса массы тела 52

2.2.7. Лабораторные методы исследования 52

2.2.8. Инструментальные методы исследования 56

2.2.9. Прогностическая модель FRAX для оценки риска возникновения остеопоротических переломов 57

2.2.10. База данных УЗ-денситометрии 57

2.2.11. Характеристика лекарственных препаратов, использованных для терапии женщин с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом 57

2.3. Статистическая обработка данных исследования 58

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПРОВЕДЕННЫХ У ПАЦИЕНТОК С ОСТЕОПЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ 60

3.1. Ретроспективный анализ, экологические факторы риска развития остеопенического синдрома 60

3.2. Клинический и лабораторный анализ пациенток с хирургической менопаузой 68

3.2.1. Уровень мРНК отдельных рецепторов стероидных гормонов и витамина D в мононуклеарах крови пациенток с хирургической менопаузой и эффективность терапии 71

3.2.2. Состояние углеводного и липидного обменов у женщин с хирургической менопаузой 76

3.2.3. Показатели коагулограммы в обследуемых группах 78

ГЛАВА 4 . РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ 79

4.1. Распространенность факторов риска остеопороза в исследуемых группах . 79

4.2. Динамика ростовых показателей у обследуемых групп женщин 82

4.3. Минеральная плотность кости, показатели костного метаболизма и кальций-фосфорного обмена у женщин с хирургической менопаузой 82

4.4. Содержание витамина D и рецепторов витамина D у женщин с хирургической менопаузой 86

4.5. Ассоциации показателей липидного спектра крови с минеральной плотностью кости 88

4.6. Частота остеопенического синдрома в обследуемых группах. 89

4.7. Модель FRAX для оценки риска возникновения остеопоротических переломов у женщин с хирургической менопаузой 91

ГЛАВА 5. МЕНОПАУЗАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОК С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ 94

5.1. Особенности течения менопаузального синдрома при хирургической менопаузе. 94

5.2. Генитоуринарный синдром у женщин с хирургической менопаузой 96

ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ПРЕПАРАТАМИ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ И ОСТЕОПЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ 98

6.1. Общая характеристика менопаузальной гормональной терапии 98

6.2. Влияние МГТ и МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамином D на показатели костного обмена 99

6.3. Показатели липидного обмена в динамике на фоне различных видов терапии 104

6.4. Динамика уровня витамина D на фоне комплексной терапии 106

6.5. Влияние различных типов терапии на симптомы менопаузального синдрома у женщин с хирургической менопаузой. 109

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 124

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 127

ПРИЛОЖЕНИЯ 152

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ 162

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Принимая во внимание увеличение частоты патологии матки и придатков, благодаря усовершенствованию методов диагностики и лечения, у части пациенток возникает необходимость хирургического вмешательства, порой в молодом возрасте.

В настоящее время − пангистерэктомия и двусторонняя овариоэктомия являются одними из самых распространенных гинекологических операций (каждый рабочий день во всей России проводят около 488 операций) и число их неуклонно продолжает расти. В России каждая третья женщина репродуктивного и пременопаузального периода находится в состоянии хирургической менопаузы. [1,5,35,70]. И, хотя, несомненно, операцию проводят с четкой лечебной целью, не видя другого решения в создавшейся клинической ситуации, сразу после операции перед гинекологами неминуемо встает следующий вопрос − как лечить у молодых, работоспособных пациенток последствия только что с успехом закончившейся операции?

Если при естественной менопаузе уровень половых гормонов снижается постепенно, то при хирургической – более выраженное снижение в ближайший послеоперационный период [7, 10, 16, 24, 34]. Первые проявления синдрома постовариоэктомии возникают буквально в течение первой недели, первых месяцев после операции вследствие дефицита половых гормонов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов) в виде психоэмоциональных (астенических, депрессивных, фобических проявлений), симпатотонических и ваготонических нарушений. Несколько позже появляются кардиоваскулярые, метаболические нарушения и урогенитальные расстройства, нарушения опорно – двигательной системы [51, 64, 66, 67, 68]. По мнению A.Dimic et al. [106] именно продолжительность эстрогенного дефицита больше, чем возраст, влияет на потерю костной ткани. Прогрессирующая потеря костной ткани начинается уже в первые 2-3 года после хирургического вмешательства, в результате чего через 10 -15 лет

повышается риск переломов костей, инвалидизации и смертности [95, 97, 112]. Рецепторы к половым гормонам (эстрогенам, прогестерону, андрогенам) обнаружены практически во всех клетках костной ткани (остеоцитах, остеобластах, остеокластах). Эстрогены, прогестерон и тестостерон участвуют в процессе ремоделирования остеогенеза, снижают резорбтивную активность остеокластов [109, 118, 128, 140, 192].

Согласно рекомендациям Всемирной Ассоциации по менопаузе, менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является первой линией и «золотым стандартом» лечения остеопенического синдрома, эффективность которой доказана в многочисленных исследованиях [129, 130, 135, 194, 197]. МГТ позитивно влияет на МПКТ и качество органического матрикса кости в постменопаузе, подавляя резорбтивную активность костной ткани. Раннее назначение, длительное применение МГТ снижают риск переломов различной локализации, коррегируют менопаузальные расстройства [166, 178, 199].

В Московской области проживает 3 805 968 женщин и почти половина женского населения МО − женщины после 40 лет (1 712 685) [1].

Среди существующих вариантов остеопороза в женской популяции наиболее распространен постменопаузальный остеопороз, который диагностируется в среднем у 30 − 40% всех женщин в постменопаузе [1, 2, 3, 4]. У женщин в постменопаузе с падением уровня эстрогенов потеря костной ткани возрастает до 4% в год [8, 146, 191, 125]. Большая потеря МПКТ (более 5% в год) наблюдается у женщин с хирургической менопаузой, а переломы – у 24,5% [34, 35, 45].

Остеопороз − метаболическое заболевание костной системы, характеризующееся снижением прочности кости и повышением риска переломов. Прочность кости − интегральное производное двух главных составляющих: минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и качества кости (архитектоника, метаболизм, накопление повреждений, минерализация) [1, 6, 9].

Остеопороз – осторожный, постоянный «грабитель», который в течение многих лет остается нераспознанным, пока не начнет манифестировать в виде переломов. Сегодня, по мнению экспертов, остеопороз может развиться у людей

вне зависимости от возраста и пола, расы [13, 15, 20, 24, 107]. Большой прогресс в исследовательской деятельности по диагностике, профилактике и терапии позволяет отнести остеопороз к социальному заболеванию, занимающему 4 место, следуя за сердечно–сосудистыми, онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом. Различают первичный остеопороз – постменопаузальный (85%) (1-го типа), сенильный (2-го типа), ювенильный, идиопатический, а также вторичный остеопороз (15%), причиной которого могут быть заболевания эндокринной системы, ревматические заболевания, заболевания желудочно – кишечного тракта, почек, системы крови, генетические нарушения, а также прием лекарственных препаратов. Основные факторы риска развития остеопороза: возраст старше 65 лет, женский пол, низкая МПКТ, семейный анамнез остеопороза, склонность к падениям, низкая масса тела (ИМТ менее 20 кг/м^2 и /или масса тела менее 57 кг), курение, недостаточное потребление кальция с пищей, дефицит витамина D, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность[14, 21, 28, 60, 158].

Помимо этого значимую роль в развитии остеопенического синдрома играет экологическая обстановка [38, 103, 111]. Химические поллютанты (соединения углеводорода, аммиака, хлора, диоксида азота, фтористого водорода), соли тяжелых металлов (кадмий, мышьяк, ртуть, свинец и др.), выделяемые производственными предприятиями Москвы и Московской области, могут непосредственно вмешиваться в метаболизм и функционирование костных клеток, оказывать влияние на процессы ремоделирования, изменяя функционирование нейрогуморальной, иммунной систем, печени, почек, тонкого кишечника, принимающих активное участие в поддержании минерального гомеостаза [39, 43, 102, 104]. Вредные условия труда являются причиной не только профессиональной патологии, но и фактором развития, прогрессирования общих заболеваний, патологии органов репродуктивной системы, а также нарушения здоровья в отдаленном периоде [44, 77, 101, 126].

Основными методами диагностики остеопороза являются:

- биохимические методы исследования (определение общего и ионизированного кальция, фосфора, костной щелочной фосфатазы в крови (КЩФ),

остеокальцина, паратгормона в крови, 25 ОН витамин D в крови, дезоксипиридинолина (ДПИД) мочи).

- инструментальные методы диагностики: «золотым стандартом» является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА).

УЗ-денситометрия периферических костей (фаланги пальцев, лучевая и большеберцовая кости), одобренная FDA [151], позволяет на этапе скрининга выявлять конкретных индивидов, имеющих наиболее высокий и наиболее низкий риски остеопенического синдрома.

Новый подход к диагностике остеопороза, основанный на определении абсолютного риска переломов FRAX, расширяет диапазон применения медикаментозной терапии. FRAX (fracture risk assessment tool) - метод (инструмент) оценки 10-летнего риска переломов бедренной кости и других остеопоротических переломов (лучевая, плечевая кости, клинически значимые переломы тел позвонков и бедренной кости), разработанный на основании использования показателей возраста, индекса массы тела и клинических факторов риска переломов с исследованием или без него минеральной плотности костной ткани шейки бедренной кости у мужчин и женщин [46, 55, 160, 165].

Витамин D и его активные метаболиты, соли кальция оказывают дополнительное многоплановое профилактическое действие в отношении остеопенического синдрома [9, 11, 12, 18, 113].

В связи с этим, разработка и применение профилактических, лечебных программ, рациональное управление здоровьем способны снизить частоту и осложненного течения остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой.

Степень разработанности темы исследования

Изучению проблем возникновения и течения климактерия у пациенток в постменопаузе посвящено множество работ различных авторов. В данной работе впервые определена частота встречаемости остеопенического синдрома у жительниц Московской области, выделены специфические факторы риска развития остеопороза и остеопении, специфические маркеры костного

метаболизма, определена связь остеопенического синдрома с уровнем экспрессии рецепторов витамина D, эстрадиола, прогестерона, уровня витамина D в крови, доказана необходимость использования калькулятора FRAX, ДРА − «золотого стандарта» в диагностики изменений костной ткани у пациенток с хирургической менопаузой.

Цель исследования

Оптимизация тактики ведения пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом (остеопения и остеопороз) путем рациональной диагностики и адекватной терапии.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой (ретроспективный и проспективный анализ).
2. Оценить степень снижения МПКТ в разных участках скелета при остеопеническом синдроме у пациенток с хирургической менопаузой.
3. Установить степень тяжести климактерических расстройств у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом.
4. Изучить параметры костно-минерального обмена: общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы и остеокальцина в крови, 25 (OH) витамин D, паратгормона, кальция и фосфора суточной мочи, ДПИД мочи, экспрессию рецепторов к витамину D, эстрадиолу, прогестерону в мононуклеарной фракции крови (МНФК) исходно и на фоне лечения.
5. Оценить антирезорбтивный и костнопротективный эффект МГТ и комбинации МГТ с препаратами кальция и витамина D у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом.
6. Оценить абсолютный риск 10-летней вероятности перелома костей, используя инструмент для расчета FRAX.

Научная новизна исследования

На основании скринингового исследования УЗ – денситометрии впервые изучена частота встречаемости остеопенического синдрома у пациенток, проживающих в Московской области, обратившихся на консультацию в отделение гинекологической эндокринологии в 2008-2018гг. Проведен анализ влияния экологической обстановки в городах и районах Московской области на развитие данных нарушений.

По данным ДРА в динамике проведена оценка состояния МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой.

Сопоставлен антирезорбтивный эффект МГТ и комбинации МГТ с препаратами кальция и витамином D у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом с учетом экспрессии рецепторов к витамину D, эстрадиолу, прогестерону.

Результаты ДРА и метода FRAX позволили прогнозировать риск возникновения переломов у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом.

Усовершенствован алгоритм ведения пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом на амбулаторно - поликлиническом этапе.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные при проведении работы данные, касающиеся алгоритма обследования пациенток с хирургической менопаузой на амбулаторном этапе, позволили своевременно выявить остеопенический синдром, снизить риск его осложнений.

Разработанная схема клинико-лабораторного контроля за состоянием здоровья женщин с хирургической менопаузой позволила оценить эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий, а также адекватно и своевременно провести контроль за состоянием МПКТ. У каждой пациентки с известными данными ДРА или без них может быть использован метод FRAX.

Для практического здравоохранения разработаны и предложены критерии наиболее значимых факторов риска развития остеопенического синдрома, а также меры профилактики и лечения.

Доказана хорошая переносимость и высокая комплаентность пациенток в отношении как менопаузальной гормонотерапии, так и менопаузальной гормонотерапии в сочетании с препаратами кальция и витамина D: стимуляция костного формирования, замедление резорбции и как следствие прирост МПКТ; благоприятное влияние на качество жизни женщин в постменопаузе.

Методология и методы исследования

В данной работе представлены проспективные исследования, которые проводились в течение 2 лет, а также данные ретроспективного анализа базы исследований УЗ – денситометрии жительниц Московской области с 2008г по 2018г (всего 2367 пациенток: 1316 – с хирургической менопаузой и 1051 женщин – с естественной менопаузой).

В соответствии с поставленной целью и задачами в проспективное исследование было включено 100 женщин с хирургической менопаузой, обратившихся и наблюдавшихся в отделении гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Возраст обследованных пациенток колебался от 40 до 55 лет и составил в среднем 48±1,2 лет. Длительность хирургической менопаузы составила от 12 месяцев до 6 лет (средняя длительность 3,5±1,54).

На основании данных ДРА осевого скелета на этапе скрининга все женщины (n=100) были разделены на две группы: 1 группа (основная) – 58 (58%) пациенток с остеопеническим синдромом: остеопения – у 49 (84%) женщин и остеопороз – у 9 (16%), 2 группа (контрольная) – 42 (42%) женщины с нормальными показателями МПКТ. В зависимости от степени тяжести менопаузальных расстройств, кальций – фосфорных изменений, показателей уровня витамина D пациентки основной группы (n=58) были разделены на 2 подгруппы: 1А подгруппа - 26 (45%) пациенток, которым назначена МГТ и 1В подгруппа – 32 (55%) пациентки, получающие МГТ в комбинации с препаратами кальция и витамином D.

Комплексное проспективное исследование 100 женщин с хирургической менопаузой включало в себя сбор и анализ анамнестических данных (возраст женщин, длительность менопаузы, наследственность), объективный осмотр (антропометрические данные), выявление и определение факторов риска развития остеопороза. Оценивались результаты общепринятого клинического и лабораторного обследования, а также данные ДРА, маммографии, подсчета индекса FRAX.

В нашем исследовании 100 женщинам с хирургической менопаузой производилось определение МПКТ методом ДРА (производства фирмы «Hologic» (США)) в области поясничных позвонков, в трех точках проксимального отдела бедра (шейке бедра, трохантере, в области Варда). Оценка результатов производилась по «Т» и «Z» критериям. Т–критерий сравнивает полученную МПКТ с пиковой массой (максимальной МПК, которую может накопить молодой здоровый индивид в идеальных условиях). На основании этого критерия (согласно определению ВОЗ) устанавливался диагноз: норма – МПКТ в пределах ± 1 SD от пиковой массы; остеопения – МПКТ от -1 до -2,5 SD; остеопороз – МПКТ ниже среднего значения пиковой костной массы у молодых здоровых женщин более чем на -2,5 SD.

В процессе проведения медицинского обследования побочных эффектов не выявлено.

Положения, выносимые на защиту

1. У женщин с хирургической менопаузой клиническими проявлениями являются тяжелое течение менопаузального синдрома, дислипидемия, а также нарушения метаболизма костной ткани (остеопенический синдром – у 58%), направленность и выраженность которых зависят от времени, прошедшего после оперативного вмешательства.
2. Повышение маркеров костной резорбции и нарушение кальций-фосфорного гомеостаза, проявляющегося гиперкальциурией, гипокальциемией, повышением уровня ДПИД в моче, а также низкий уровень в крови 25(OH)D и снижение экспрессии рецепторов МНФК к VDR, ER, PR являются важными

звеньями формирования остеопенического синдрома у женщин с хирургической менопаузой.

3. Женщинам с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом предпочтительнее выбор комбинированной терапии, включающей МГТ, препараты кальция и витамина D, которая способствует снижению выраженности менопаузальных расстройств, с 98,9% до 41% в течение года, оказывает положительное действие на метаболизм костной ткани, а также способствует профилактике метаболических нарушений у данной когорты пациенток.
4. Индивидуальный выбор антирезорбтивной терапии женщинам с хирургической менопаузой позволил снизить риск осложненного течения остеопенического синдрома (возникновение переломов) с 24,5% до 0. По данным ДРА установлено повышение МПКТ на фоне терапии на 4,4% в поясничном отделе и на 3,9% в бедренной кости.

Личный вклад автора в проведенном исследовании

Личный вклад автора заключался в выборе направления данной исследовательской работы, определении цели и задач, в обработке базы данных УЗ-денситометрии за 10- летний период (2008-2018гг), в сборе анамнестических данных по индивидуальной разработанной анкете, самостоятельное динамическое клиническое наблюдение, обследование и лечение, оценке эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий у женщин с хирургической менопаузой. Автором самостоятельно проводились статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, определение научной новизны и практической значимости работы, участие в подготовке публикаций научных работ и докладов по теме диссертации под руководством научного руководителя.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов достигнута путем использования программы и объема исследований, современных методов диагностики, использования статистических методов, которые позволили определить факторы риска развития остеопенического синдрома, а также доказать

эффективность применения МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамином D в отношении костного метаболизма. Для оценки информативности использованных методов диагностики, а также эффективности лечения обследовано 100 жительниц Московской области с хирургической менопаузой с обязательным соблюдением всех предусмотренных законом моментов, а также, получением заключения локально – этического комитета ГБУЗ МО МОНИИАГ о возможности проведения исследований.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на семинарах для врачей Московской области в 2016–2018гг.; Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно – поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья», Москва 2015; 16 Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя», Москва 2015г; Российском конгрессе по Остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета, Казань, 2016г; 15 Всемирном конгрессе по Менопаузе, Прага, 2016г; XVIII Всероссийском научно-образовательный форуме «Мать и Дитя», Москва, 2017г, в постерном докладе на 18 Всемирном конгрессе по гинекологической эндокринологии, Флоренция, 2018; XX Всероссийском научно-образовательный форуме «Мать и Дитя», Москва, 2019г.

Работа обсуждена на заседании апробационной комиссии ГБУЗ МО МОНИИАГ 26.02.2019г

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 166 машинописных страниц и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает всего 182 источника, отечественных – 83, зарубежных – 99 источников. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 32 рисунками.

ГЛАВА 1.
ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА, МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОК С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ

1.1. Эпидемиология остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой. Состояние проблемы в России.

Термин «остеопороз» впервые появился во Франции в 1820-х гг. как описание патологии кости. Его возникновение связывают с французским патологоанатомом Jean George Chretien Frederic Martin Lobstein, открывшим миру несовершенный остеогенез. Для описания поврежденной кости человека J. Lobstein использовал греческое слово «osteon», к которому добавил «poros» (маленькая дыра). Термин прижился в медицинских изданиях Франции и Германии и в 1885 г. был отделен от термина остеомаляция. Классический постменопаузальный остеопороз был описан в 1941 г. американским эндокринологом Fuller Albright [1,2,3]. Он предположил, что состояние связано с дефицитом эстрогенов и сумел обратить внимание общества к этой проблеме.

Благодаря информации, собранной по всему миру, известно, что остеопороз (ОП) является глобальной проблемой общественного здоровья и здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально обозначила остеопороз, одним из десяти хронических заболеваний человечества. Остеопенический синдром (ОС) (остеопороз, остеопения) – системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий – характеризуется уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящие к снижению прочности кости и, к повышению риска возникновения переломов при минимальной травме [22, 29, 32, 87, 134]. ОС – полиэтиологичекое заболевание, «безмолвная эпидемия», осторожный и постоянный «грабитель», который в течение многих лет остается нераспознанным, пока не начнет манифестировать в виде переломов. Остеопоротические переломы возникают при падении с высоты собственного роста, неловком движении, кашле, чихании и без видимого

травматического вмешательства. По мнению экспертов, ОП может развиться у всех людей вне зависимости от возраста и пола, расы [23, 30, 52, 53, 148]. «Здоровье» скелета зависит от генетической предрасположенности, меняется под влиянием многих факторов: диета, образ жизни, физические упражнения с нагрузкой, применение лекарственных средств [47, 98, 163, 187, 215]. Средняя продолжительность женской популяции неуклонно растет. Согласно Международному фонду остеопороза, от ОС в мире страдают более 200 млн. женщин. Поздние симптомы менопаузального периода ассоциированы с состоянием костной ткани. Каждые 3 секунды у одной из трех женщин, страдающих ОП, происходит перелом, чаще всего травмам подвержены кости предплечья, позвонки и проксимальные отделы бедренной кости [7, 5, 10, 16, 24, 34, 50, 51]. У женщин риск перелома проксимального отдела бедренной кости превышает суммарный риск «женских» онкологических заболеваний: рака молочной железы, яичников и матки [31, 36, 69, 127].

Набор массы костной ткани происходит в детском и подростковом возрасте, достигая максимума к 20-30 годам. При достижении пиковых значений до 35-40 лет костная масса остается неизменной, далее начинается медленный процесс потери костной массы (потеря до 3% на каждые 10 лет). С 65-70 лет темпы потери костной массы снижаются, составляя всего 0,3-0,5% в год [16, 37]. К 80 годам костная ткань у женщин уменьшается на 30% [54,63]. Структурно-функциональное состояние костной ткани в постменопаузальный период определяется уровнем пиковой костной массы, достигнутой в молодом возрасте, воздействием внешних и внутренних факторов. У женщин темпы снижения МПКТ значительно быстрее, чем у мужчин, что обусловлено гипоэстрогенией при различных состояниях (длительная лактация, аменорея, период пери- и постменопаузы) [56, 90, 10, 119, 153]. Костная ткань, как «вулкан», находится в состоянии постоянных изменений. Главный показатель «здоровья» кости − ее плотность. Непрерывно в организме происходят костеобразование и костная резорбция, от баланса которых зависят МПКТ, качество и прочность кости.

Различают первичный остеопороз − постменопаузальный (85%) (1-го типа), сенильный (2-го типа), ювенильный, идиопатический, а также вторичный остеопороз (5%), причиной которого могут быть заболевания эндокринной системы, ревматические заболевания, заболевания ЖКТ, почек, системы крови, генетические нарушения, а также прием лекарственных препаратов. Отличительная особенность ПМО − преимущественное поражение трабекулярной костной ткани. Наиболее уязвимыми областями являются позвоночник, состоящий на 95% из трабекулярной кости, и дистальный отдел лучевой кости [61, 62, 74, 92, 181].

В России в группу потенциального риска переломов, связанных с остеопорозом, входят 34 млн. человек (это четверть населения России!): 14 млн (10% населения) уже страдают остеопорозом, у 20 млн граждан России имеется остеопения, которая, как известно, при наличии других факторов риска также может свидетельствовать о высоком риске перелома. 34 млн жителей России имеют высокий риск низкоэнергетических переломов. Среди лиц в возрасте 50 лет и старше ОП выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43% и 44%, соответственно [1, 2, 65, 100, 114]. Общее число основных остеопорозных переломов костей (проксимального отдела бедренной кости, дистального отдела предплечья, плеча и клинически манифестных переломов позвонков) увеличится к 2035 г. с 590 тыс. до 730 тыс. случаев в год [57, 66, 73, 188, 209].

В настоящее время хорошо известны факторы риска остеопороза и низкоэнергетических переломов, они неоднократно анализировались в отдельных группах российской популяции [72, 79, 82, 91, 129]. В крупном популяционном исследовании, охватывавшем 9143 жителя крупных городов семи федеральных округов Российской Федерации в возрасте от 40 до 69 лет самыми частыми факторами риска остеопороза у населения оказались курение (у женщин — от 2,9 до 22%) и перенесенные ранее переломы (17% у женщин) [89]. Похожие результаты были получены по данным программы «Остеоскрининг Россия»: при опросе 3296 женщин и мужчин в возрасте 50 лет и старше [50, 51]. Необходимую

по возрасту норму кальция (1000 – 1200 мг/сут) получали только 9% женщин и 6% мужчин. Установлено, что среди жительниц Москвы и Московской области в возрасте от 18 до 89 лет только 18% регулярно занимаются физическими упражнениями [105]. Результаты исследований, проведенных в регионах Российской Федерации, продемонстрировали, что низкий уровень витамина D наблюдается у лиц различного возраста независимо от региона проживания. В Москве у 70,3% постменопаузальных женщин уровень 25(OH)D был ниже 20 нг/мл. Исследования показали важную роль низкого уровня витамина D в формировании саркопении и увеличения риска падений [9, 11, 110].

Социальная значимость ОС обусловлена его последствиями − переломами костей скелета, приводящими к большим материальным затратам в области здравоохранения и обусловливающими высокий уровень нетрудоспособности, инвалидизации и смертности [9, 118, 162]. Эпидемиологическое исследование среди населения России показало, что 24% женщин в возрасте 50 лет и старше ранее уже имели, по крайней мере, один низкотравматический перелом [20]. Распространенность низкотравматических переломов тел позвонков составляет около 10% у мужчин и 12,7% у женщин [9]. Частота переломов шейки бедренной кости, по данным исследования, проведенного 4 городах России в течение 2008-2009 гг., составила 239 случаев на 100 000 населения [117]. Показатели смертности в течение 1-го года после перелома бедра составляют от 12 до 40% [115]. Высока летальность в течение первых 6 месяцев после перелома [127]. У пациентов, перенесших низкотравматические переломы, значительно снижается качество жизни, которое восстанавливается в среднем через 12-24 месяцев в зависимости от локализации перелома [129]. По данным эпидемиологического исследования в России, перелом дистального отдела предплечья – один из наиболее распространенных переломов, частота которого составляла 426/100000 населения, превышая частоту перелома бедра в 4-8 раз у женщин и в 3 раза у мужчин. Усредненная стоимость 1 года лечения ОП, осложненного переломом, составляла 61151 рублей [136].

По данным исследования, оценившего стоимость лечения пациентов с ОП, осложненным низкоэнергетическими переломами, прямые медицинские и немедицинские затраты (в ценах 2013–2014 гг.) при ведении пациентов с остеопорозными переломами в России могут достигать 25 млрд. в год, при этом наибольшие затраты касались лечения пострадавших с переломами проксимального отдела бедренной кости [149, 157, 172].

Сравнительные исследования социальных и экономических последствий перелома шейки бедра и инфаркта миокарда [167] показали, что при одинаковых затратах на лечение пациенты с переломом имеют более низкое качество жизни, с хроническим болевым синдромом и двигательными нарушениями. Хирургическое лечение (эндопротезирование тазобедренного сустава при переломе шейке бедра), являющееся современным стандартом оказания помощи, которое должно проводиться пациентам в первые дни после травмы, получает ограниченное число больных. В России хирургическое лечение получают только 13% пациентов, перенесших перелом шейки бедра. Распространены консервативные методы лечения перелома шейки бедра (скелетное вытяжение, деротационный сапожок) [168, 175, 209]. Переломы предплечья представляют серьезную проблему для Российской Федерации, большая часть которых происходит с октября по апрель в результате падения в гололедицу, частота их превышает показатель 1200 на 100 000 населения. Социальная значимость ОС обусловлена его последствиями - переломами костей скелета, приводящими к большим материальным затратам в области здравоохранения и обусловливающими высокий уровень нетрудоспособности, инвалидизации и смертности.

1.2. Хирургическая менопауза и остеопенический синдром

Пангистерэктомия, в том числе и двусторонняя овариоэктомия, являются одними из самых распространенных гинекологических операций, и число их продолжает расти. И несомненно, что операцию проводят с четкой лечебной целью, не видя другого решения в создавшейся клинической ситуации, перед гинекологами неминуемо встает следующий вопрос - как лечить последствия

только что с успехом закончившейся операции? Первые проявления синдрома постовариоэктомии возникают в течение первых месяцев после оперативного лечения, вследствии дефицита половых гормонов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов). Наиболее часто встречаются е психоэмоциональные (астенических, депрессивных, фобических проявлений), вазомоторные симптомы, кардиоваскулярные нарушения, метаболические и генитоуринальные расстройства, нарушения костно – мышечной системы. Впервые взаимосвязь между гормональной функцией яичников и остеопорозом была описана более 50 лет назад [32]. Сегодня роль дефицита эстрогенов в развитии постменопаузального остеопороза не вызывает сомнений у большинства авторов. Резкое снижение половых гормонов оказывает прямое и опосредованное влияние на состояние костного метаболизма. Прогрессирующая потеря костной ткани начинается уже в первые 2-3 года после хирургической менопаузы, в результате чего через 10 -15 лет повышается риск переломов костей, инвалидизации и смертности. В первые годы после операции скорость потери костной ткани составляет до 10% в год, в то время как при физиологической менопаузе годовые костные потери не превышают 3-5%. Рецепторы к половым гормонам (эстрогенам, прогестерону, андрогенам) обнаружены практически на всех клетках костной ткани (остеоцитах, остеобластах, остеокластах). Эстрогены воздействуют и на кальциевый гомеостаз [17]: при снижении уровня эстрогенов повышается уровень сывороточного кальция, что отражает повышенное снижение его уровня в костях [43]. Эстрогены оказывают прямое влияние на 1,25 OH D, который ответственен за реабсорбцию кальция в почках и абсорбцию его из кишечника. Эстрогены, прогестерон и тестостерон участвуют в процессе ремоделирования остеогенеза, снижают резорбтивную активность остеокластов. По мнению A.Dimic et al. [50] именно продолжительность эстрогенного дефицита больше, чем возраст, влияет на потерю кости.

Согласно рекомендациям Всемирной Ассоциации по менопаузе, менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является первой линией и «золотым стандартом» лечения остеопенического синдрома, эффективность которой доказана в многочисленных исследованиях. МГТ позитивно влияет на МПКТ и

качество органического матрикса кости в постменопаузе, подавляя резорбтивную активность костной ткани. Длительное применение МГТ снижает риск переломов различной локализации. МГТ по праву можно считать «молодильными яблоками» XXI века. Но «яблоки» с секретом – они оказывают своё действие только при определенных условиях, и надо знать, какой сорт, когда и как принимать.

Витамин D и его активные метаболиты, соли кальция – обязательные компоненты любой схемы лечения остеопороза, оказывают дополнительное многоплановое профилактическое действие.

У женщин в возрасте старше 45 лет остеопороз как причина госпитализаций имеет более важное значение, чем многие другие заболевания, включая сахарный диабет, инфаркт миокарда и рак молочной железы. ОС обычно развивается постепенно, но после первого перелома может наблюдаться быстрое его прогрессирование, что приводит к повторным переломам. К примеру, после перелома позвоночника риск повторных переломов в течение ближайшего года увеличивается в 5 раз. С учетом роста продолжительности жизни в России в ближайшие годы ожидается рост случаев низкотравматических переломов. Так, к 2035 году у женщин число случаев перелома проксимального отдела бедренной кости вырастет на 43% [14].

Ежегодно 20 октября Международный Фонд Остеопороза (IOF) подводит итоги глобальной работы. Специалисты фонда предлагают продолжать систематическую профилактическую активность врачей различных специальностей. В соответствии с международными рекомендациями, основной упор в решении проблемы ОС необходимо сделать на информирование населения о существующих способах диагностики, лечения и, главное, профилактики этого заболевания. Большой вклад в решении проблемы и лечения остеопороза вносит Российская ассоциация по остеопорозу, которая создана в 1995 году и является членом IOF. Членом IOF является общество пациентов с остеопорозом (Общероссийское общественное движение "Жизнь без остеопороза"). В условиях увеличения продолжительности жизни населения планеты ВОЗ провозгласила первое десятилетие XXI века «Декадой костей и суставов», в число наиболее

значимых для общества заболеваний включен и ОС [72]. В Московском областном научно – исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского, а также в городах Московской области (г. Подольск, г. Коломна, г. Люберцы, г. Раменское, г. Дмитров) имеются аппараты для проведения ДРА осевого скелета жительницам различных возрастных групп.

1.3. Этиология, патогенез развития остеопенического синдрома.

Леонардо да Винчи рассматривал организм как образец «природной механики». На сегодняшний день кость – это «шедевр природы», а человеческое тело составлено из 206 костей, 310 суставов и 439 мышц. Эта система обеспечивает телу форму, грацию движений и комфорт. В составе кости взрослого человека присутствует до 50% воды, 28% органических и 22% неорганических веществ. Неорганические вещества представлены соединениями кальция, фосфора, в меньшей степени сульфата магния и др. микроэлементы. Патогенез ПМО является сложным, зависит от множества факторов, таких как генетика, уровень половых гормонов, цитокинов, образ жизни и внешние детерминанты. В костной ткани одновременно происходят костеобразование и костная резорбция, от баланса которых зависит МПКТ, качество и прочность кости. В условиях дефицита эстрогенов данные изменения смещаются в сторону потери костной массы (резорбции). ОС является гетерогенным состоянием, возникающее в любом возрасте под влиянием различных эндокринных, метаболических и механических факторов: дефицита витамина D и потребления кальция, беременности, малоподвижного образа жизни, нарушений экспрессии паратиреоидного гормона и секреции кальцитонина, постменопаузальных гормональных изменений и потребления ряда лекарственных веществ [61, 80].

Эстрогены относятся к числу основных системных гормонов, играющих роль в поддержании костной массы, выступая в качестве регуляторов межклеточного взаимодействия. 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 [90].

По современным представлениям, эстрогены действуют на кость в основном за счет нормализации пролиферации и дифференцировки остеобластов и остеокластов. Эти гормоны действуют непосредственно на остеобласты, усиливая секрецию цитокинов, которые воздействуют на остеокласты, изменяя их активность опосредованно, паракринным образом. Синтезируемые в остеобластах цитокины, способны оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее действие на остеокласты. Эстрогены напрямую воздействуют на остеокласты, вызывая снижение их резорбтивной активности [78].

Непрямое влияние эстрогенов на остеокласты осуществляется посредством модуляции сигналов, идущих от остеобластов к клеткам–предшественникам остеокластов. Предшественники остеобластов продуцируют несколько цитокинов и факторов роста. Некоторые из них стимулируют, а другие ингибируют активность остеокластов. Факторы, стимулирующие синтез остеокластов, включают интерлейкины (ИЛ)-1, –2, –6, –11, а также ряд паракринных регуляторов белковой природы. Эстрогены снижают синтез ИЛ-6 в костях. В постменопаузе при ОС синтезируется повышенные количества ИЛ-1 и ИЛ-6 в костях. Изменения экспрессии молекул–регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза с возрастом и под негативным влиянием других факторов приводят к снижению прочности кости, что может проявляться снижением костной массы, МПКТ и/или нарушением внутренней микроархитектоники и как следствие переломами при минимальной травме [2].

Доказано, что остеокласты образуются из циркулирующих моноцитов [1], и в настоящее время идентифицирован ряд моноцитарных молекул-кандидатов, которые могут участвовать в патогенезе ПМО [2]. Моноциты циркулируют в крови в течение 1-3 дней, в течение которых они попадают в различные ткани и дифференцируются в остеокласты или резидентные макрофаги (например, селезеночные макрофаги, клетки Купфера в печени и альвеолярные макрофаги в легких), в зависимости от ткани. Превращение периферического моноцита в

остеокласт сопровождается трехстадийным перемещением трансформирующейся клетки: хемотаксисом в направлении места образования остеокласта, адгезией к эндотелиальным клеткам вблизи кости и, наконец, трансэндотелиальной миграцией в костную ткань. Помимо M-CSF (макрофагального колониестимулирующего фактора), который обеспечивает сигналы выживания, развитие по линии остеокластов требует присутствия RANKL (рецептор-активатор лиганда NFkB) - критического фактора дифференцировки остеокластов [3]. RANKL может стимулировать хемотаксис моноцитов через его рецептор RANK [4]. Это объясняет миграцию моноцитов в ткань кости, в которой растворимый RANKL присутствует в больших количествах. Под влиянием RANKL или паратиреоидного гормона остеобласты секретируют MCP-1 (белок-1 хемоаттрактанта моноцитов), - мощный фактор рекрутирования моноцитов, который привлекает моноциты через хемокиновый рецептор типа 2 (CCR2) [5]. Кроме того, хемокиновый рецептор 4 (CXCR4) на моноцитах реагирует на полученный из стромальных клеток фактор-1 (SDF-1), секретируемый эндотелиальными клетками сосудов кости и стромальными клетками костного мозга [6]. Одним из наиболее важных достижений в этой области стало открытие роли сфингозин-1-фосфата (S1P), который действует через свои рецепторы S1PR1 и S1PR2, присутствующие на моноцитах, необходимых для появления моноцитов в кости в экспериментальной модели. Исследователи показали, что S1PR1 способствует хемотаксису моноцитов в крови (где концентрация S1P высокая), тогда как S1PR2 обладает хеморепульсивными свойствами и способствует движению клеток из сосудов в микроокружение костей [7]. Было доказано защитное действие витамина D3 в отношении костной ткани, что объясняется способностью витамина D3 снижать экспрессию S1PR2 как in vitro, так и in vivo [8]. Миграция моноцитов в костную ткань имеет решающее значение для остеокластогенеза, она регулируется многими модуляторами, которые работают согласованно; и формирование перечня всех взаимодействующих факторов образования и резорбции костной ткани является задачей современных исследований. Дифференциально экспрессируемые молекулы в моноцитах у

пациенток с низкой и высокой минеральной плотностью костной ткани относятся к таким процессам, как апоптоз / выживание (PLK3 и HSPB1), миграция / хемотаксис (CXCL3, GSN и HSPB1), адгезия (RSU1, HSPB1), трансэндотелиальная миграция (ANXA2, HSPB1), дифференцировка в остеокласты (STAT1, GBP1, ANXA2 и GSN) и такие как биосинтез гистамина (HDC), чувствительность к глюкокортикоидам (GCR), регуляция окислительного стресса (SOD2, GPX1) и фолдинга белков (P4HB) и многофункциональные молекулы, miR-133a и miR422a [9]. В экспериментальной модели на животных показана возможность использовать моноциты для скрининга и мониторинга ПМО [10]. Среди моноцитарных молекул-маркеров остеогенеза (уровень которых различается у женщин с остеопорозом и без него) нет рецепторов или ферментов метаболизма стероидных гормонов [9]. При этом, очевидна связь между уровнем половых стероидов у женщин и развитием постменопаузального остеопороза.

1.4. Плейотропия витамина D

В общественном доступе к концу 2018г имеется примерно 87000 оригинальных научно – исследовательских публикаций, обзоров по фундаментальным и клиническим исследованиям витамина D. Первое упоминание о заболевании, вызываемом дефицитом витамина D - рахите встречается в трудах Сорана Эфесского (98-138 г. н.э.) и античного медика Галена (131-211 гг. н. э.). В 1928 году Адольф Виндаус получил Нобелевскую премию по химии за открытие 7-дегидрохолестерола - предшественника витамина D. В период с 1940-х по 1970-е гг. была получена информация о том, что низкая обеспеченность организма витамина D утяжеляет течение артрита, нарушений репаративного потенциала печени, опухолевых заболеваний, атеросклероза, диабета, ОП, нарушений иммунитета, нарушений синтеза соединительной ткани и может ускорять процесс старения [99,88,85,86,113,116]. Важным достижением этого периода исследований было то, что витамин D «вышел из детства» и «шагнул во взрослую жизнь», стал применяться у взрослых.

Наиболее широко изучены витамин D 3 (колекальциферол) и эргокальциферол - витамин D2. Витамин D3 синтезируется в коже из 7-дегидрохолестерола (производного холестерина–7DHC) под воздействием УФ – В лучей солнечного света, поступает в организм из пищевых продуктов (рыбий жир, сливочное масло, яйца, молоко). Витамин D2 – можно получить только из растительной пищи (дрожжи, хлеб, грибы, овощи). Витамин D 2 и D3 биологически инертны. Для активации и превращения в активную форму D–гормона в организме происходят процессы гидроксилирования. Первый происходит преимущественно в печени и превращает D3 в 25 – гидроксивитамин D [25(OH)D], известный как кальцидол. Второе гидроксилирование происходить преимущественно в почках с участием CYP27B1 –α – гидроксилазы, и его результатом является синтез биологически активного 1,25 гидроксивитамина D [1,25(OH)2D] или кальцитриола. Ограничению образования активной формы витамина способствует стимуляция фермента CYP 24A1 (24- гидроксилазы), который превращает кальцитриол в неактивную, водорастворимую форму кальцитроевой кислоты, в дальнейшем выводимой из организма человека с желчью. В отличие от других витаминов, к активной форме витамина D [1, 25(OH)2D или кальцитриол], в клетках органов и тканей выявлены специфические рецепторы (Vitamin D Receptors, или VRD), что позволяет классифицировать витамин D как D – гормон, функции которого заключаются в способности генерировать и модулировать биологические реакции в тканях – мишенях за счет регуляции транскрипции генов. VRD относится к семейству ядерных рецепторов, необходимых для реализации действия стероидных гормонов (тестостерон, эстрадиол, кортизол, альдостерон). Содружественным VRD является ретиноидный X рецептор (RXR) - ядерный рецептор к витамину А. Образованный этими двумя рецепторами комплекс VRD–RXR в присутствии активной формы витамина D [1,25(OH)2D] связывается с соответствующим участком генома и запускает механизм транскрипции генов с последующей трансляцией соответствующих белковых молекул. Таким образом, замыкается цепь – воздействие витамина D приводит к синтезу белков, определяющих течение метаболических процессов в клетках и тканях. Выявление и изучение ДНК локуса,

к которому прикрепляется комплекс VRD- RXR (ассоциированный с 1,25–D), позволило расшифровать многие гены, которые имеют отношение к реализации воздействия витамина D.Часть генов активизируется непосредственно и быстро, часть –опосредованно и в течение определенного промежутка времени. D –гормон регулирует экспрессию около 3% всего генома человека (более 1000 генов, локализованных разных хромосомах).

Принято выделять «классические» эффекты D– гормона, связанные с его влиянием на кальций - фосфорный обмен и МПКТ и «неклассические» биологические. К «неклассическим» эффектам D-гормона относятся торможение клеточной пролиферации и ангиогенеза, стимуляцию продукции инсулина и противомикробных пептидов, ингибирование продукции ренина, противовоспалительный, антибактериальный, противораковый, антигипертензивный и ряд других эффектов.

Систематический обзор, состоящий из 290 проспективных когортных рандомизированных исследований, показал влияние уровня витамина D на 172 основных физиологических показателя здоровья человека, связанные с риском многочисленных возраст – ассоциированных заболеваний. Эпидемиологические и экспериментальные данные выявили, что низкий уровень витамина D ассоциирован с высоким риском общей смертности, сердечно – сосудистых и онкологических заболеваний, саркопении, ожирения, метаболического синдрома.

Большая часть территории России расположена в зоне низкой инсоляции и большинство населенных пунктов характеризуются малым числом солнечных дней в году (40-70 дней). Для синтеза витамина D необходим не просто солнечный свет, а излучение спектра УФ – В, которое достигает поверхности Земли далеко не во всех регионах страны. Интенсивность УФ – В, достаточная для синтеза витамина D, наблюдается в определенное время суток (с 11.00 до 14.00) [17]. При повышенной облачности, тумане, загрязненности воздуха и других факторов интенсивность синтеза витамина D3 в коже резко снижается (в 2 раза) [66]. На фоне гиподинамии снижаются эффекты воздействия витамина D на обмен кальция.

В климатогеографических условиях Российской Федерации невозможно компенсировать дефицит витамина D без соответствующей диеты и приема препаратов витамина D.

Наиболее информативным показателем обеспеченности организма витамином D является содержание кальцитриола (25(OH)D) как в сыворотке крови, так и в плазме крови. 25(OH)D имеет период полураспада около 2-3 недель. Время полураспада в кровотоке другой активной формы витамина D – кальцитриола 1,25(OH)2D - составляет всего 4ч, он циркулирует в 1000 раз более низкой концентрации.

В ходе исследования когорты 14738 женщин в течение 19 лет (Швеция) была подтверждена корреляция между более высоким потреблением витамина D с пищей и уровнями 25(OH)D в крови. Употребление высоких доз витамина D были ассоциированы с более высокой МПКТ ($p < 0{,}0001$) [145]. В корейском исследовании популяционной когорты 1870 женщин и 1451 мужчин уровни 25 (OH) D менее 20 нг/мл были достоверно ассоциированы с повышенным риском остеопороза ($p<0{,}01$) и сниженной МПКТ [105]. Старший возраст, зимний сезон, высокий индекс массы тела, этническая принадлежность и повышение концентрации паратгормона связаны со снижением 25 (OH)D. Последние данные подтверждают взаимосвязь атеросклероза с остеопорозом, что свидетельствует о параллельности прогрессирования этих двух заболеваний [3]. Несколько исследований показали, что существует зависимость между гиповитаминозом D и сердечно – сосудистыми заболеваниями. Дефицит витамина D приводит к изменению сосудистых гладкомышечных клеток, эндотелиальной дисфункции, увеличению перекисного окисления липидов и воспаления, кальцификации, инфаркту. Развитие сосудистой эндотелиальной дисфункцией частично опосредовано уменьшением количества витамина D, рецепторов (VDR) и a1–гидроксилазы. Дополнительным результатом исследования является то, что активация VDR приводит к снижению накопления нейтральных липидов (триглицериды, холестерин) [35]. Молекулярные механизмы действия витамина D на мышцы включают геномные и негеномные эффекты. Геномные эффекты

инициируются связыванием 1,25– дигидрокси D3 (1,25(OH)2D3) на своих ядерных рецепторах, что приводит к генной транскрипции РНК и последующего синтеза белка. Негеномные эффекты витамина D проявляются быстрее, они опосредованы через мембранный рецептор VDR. Добавление витамина D в рацион показало улучшение работы мышц, положительно влияет на состав мышечного волокна [14,15, 20, 23]. Исследования показали, что добавки витамина D повышают нервно-мышечную или нейропротекторную функцию, которая может объяснить механизм роль витамина D в снижении падений и переломов [40].

1.5. Роль костного метаболизма в развитии остеопенического синдрома

Кальций (Ca) – элемент, необходимый для нормального протекания жизненных процессов. У человека содержание Ca достигает 1,4 – 2 %. Суточная потребность организма в кальции (800-1500 мг) обычно достигается за счет пищи. Биоусвояемость кальция составляет 25-40%. Усвоение кальция ухудшается при снижении кислотности в кишечнике и зависит от соотношения кальция, фосфора и жира в пище. В организме кальций распределен неравномерно: около 99% его количества приходится на костную ткань и лишь 1% содержится в других тканях (1 г в плазме крови, 6-8 г в мягких тканях). Костная ткань – «депо» кальция в организме. Главная функция кальция состоит в организации жестких конструкций ($CaCO_3$, $Ca_3(PO_4)_2$) и в обеспечении функционирования вторичных месенджеров в клетке, включая мышечные сокращения. Кальций входит в состав многих биомолекул, связываясь через атом кислорода с анионами фосфорной, угольной и карбоновой кислот. Поэтому кальций может успешно конкурировать с радионуклидами и тяжелыми металлами на всех этапах метаболизма. Метаболизм кальция находится под влиянием околощитовидных желез, кальцитонина, кальциферолов (витамин D). Основными регуляторами, поддерживающими постоянный уровень кальция и фосфора в крови, является кальцитонин и паратгормон.

Кальцитонин – гормон С – клеток щитовидной железы, обладающий гипокальциемическим действием; паратгормон – гормон паращитовидных желез,

характеризующийся гиперкальциемическим эффектом. Паратгормон разрушает белковую костную матрицу, выводит кальций в кровоток (гиперкальциемия), тормозит обратную реабсорбцию фосфора в канальцах почек (гипофосфатемия, гиперфосфатурия). Секретирующийся кальцитонин выводит кальций из кровотока через почки, тормозит его выведение из костей, снижая уровень кальция в крови (гипокальциемия, гиперфосфатемия). Дефицит кальция является причиной почти 150 заболеваний, включающих и ОС.

Содержание фосфора в теле взрослого человека около 1%. В организме основное количество фосфора содержится в костях (около 85%), много фосфора в мышцах и нервной ткани. Трудно растворимые (кальциевые) соли фосфорной кислоты составляют минеральную основу костной и зубной ткани. Эффективность действия фосфора в организме зависит от его сбалансированности с кальцием и витамином D. Оптимальное соотношение кальция и фосфора 2:1. Активность фосфора снижается под действием железа, алюминия и магния. Гипофосфатемия ведет к торможению образования макроэргических соединений (аденозинтрифосфат, креатинфосфат), нарушению образования РНК и ДНК, задержке минерализации костей, развитию рахита, остеомаляции, остеопороза.

Остеокальцин – это основной витамин К – зависимый неколлагеновый белок костного матрикса, связывающий кальций и гидроксиапатиты. Он синтезируется остеобластами и одонтобластами костной ткани. Основная часть синтезированного белка входит в состав внеклеточного матрикса костной ткани, который затем минерализуется с образованием новой кости, а оставшаяся часть попадает в кровоток. При резорбции костной ткани под воздействием остеокластов остеокальцин высвобождается из костного матрикса и попадает в кровь в виде неиммунных фрагментов. Они выводятся почками в виде метаболитов гамма-карбоксиглутаминовой кислоты (Gla). Паратиреоидный гормон в высокой концентрации подавляет активность остеобластов, продуцирующих остеокальцин, что приводит к снижению его содержания в костях и крови. Витамин D_3 стимулирует синтез остеокальцина в остеобластах, повышая его концентрацию в крови. Уровень остеокальцина в крови является показателем метаболизма костной

ткани и используется для диагностики метаболических нарушений, особенно, у пациенток в постменопаузе. Определение уровня остеокальцина в крови может быть использовано при выяснении принадлежности пациента к группе риска с возможным развитием ОС; при мониторинге метаболизма костной ткани во время проведения патогенетической терапии ОС.

Костная щелочная фосфатаза продуцируется остеобластами, лежащими на поверхности костного матрикса в местах интенсивного формирования кости. 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 [54].

Дезоксипиридинолин (ДПИД) – основной материал поперечных связей коллагена в костях, при определении его в моче служит маркером резорбции костной ткани. Дезоксипиридинолин является перекрестной пиридиновой связью, присущей зрелому коллагену и не подвергающейся дальнейшим метаболическим превращениям. Выход ДПИД в сосудистое русло из кости происходит в результате ее резорбции остеокластами. ОС коррелирует с повышенной экскрецией ДПИД. Для устранения влияния вариаций мочеобразования на результаты определения экскреции ДПИД они должны быть сопоставлены (нормализованы) с концентрацией креатинина в моче и выражены как 1 нмоль/л ДПИД деленные на 1 моль/л креатинина (1 нмоль ДПИД/1 моль креатинина). Снижение показателей на фоне терапии говорит об успешности проведенного лечения.

1.6. Классификация остеопороза

Первичный остеопороз занимает 85% в структуре остеопороза у женщин в постменопаузе (постменопаузальный остеопороз) и 80% в структуре остеопороза у мужчин старше 50 лет [1-3, 15]. К первичному остеопорозу также относится идиопатический остеопороз, который развивается у женщин до менопаузы, мужчин до 50 лет и ювенильный остеопороз, который диагностируется у детей (до 18 лет). Вторичный остеопороз развивается вследствие различных заболеваний или

состояний, а также приема лекарственных средств. В структуре остеопороза вторичный остеопороз занимает 5% у женщин и 20% у мужчин [15]

1.7. Менопаузальный синдром и менопаузальная гормонотерапия у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом

В России возрастная группа женщин в периоде пери – и постменопаузе составляет 21 млн человек. Менопауза – возрастное биологическое явление. Частота вазомоторных симптомов в период менопаузы колеблется от 60 до 80%. Женщины по–разному переносят этот период и различно относятся к нему, к своей жизни после. Восприятие этого события женщиной зависит от возраста, когда наступает менопауза, здоровья и благополучия индивидуума, этнической принадлежности, окружающей среды и культуры.

Проблема системных нарушений, качества жизни и их коррекции у пациенток с хирургической менопаузой в современных социально-демографических условиях имеет особую актуальность.

Пангистерэктомия является одной из частых операций в практике гинеколога. В России пангистерэктомия выполняется в более чем 48,0% случаев среди всех гинекологических операций, в Англии ежегодно подвергаются 37,5 тыс., во Франции 60,0 тыс. женщин, в США 600 тыс., в Голландии удельный вес таких операций составляет 190 на 100 тыс. женского населения [105, 145, 151].

Частота двухсторонней овариоэктомии во время гистерэктомии в России и западных странах в последние десять лет возросла с 25 % наблюдений до 41% , а в США в 37% наблюдений в возрасте до 45 лет и в 68% наблюдений после 45 лет гистерэктомия дополняется двухсторонним удалением придатков [42, 109, 125, 133, 145].

Средний возраст российских женщин, которым выполняется гистерэктомия, составляет 40,5 лет и гистерэктомия с одновременной овариоэктомией чаще выполняется в возрасте 40 - 45 лет [34, 156]. В России в 76,2% наблюдений пангистерэктомия выполняется в пременопаузальном возрасте, причем в 48,8% случаев удаляются оба яичника [96, 138].

Проблема хирургической менопаузы, как фактора развития ранних проявлений возрастной инволюции репродуктивной системы женщин, требует внимания врачей, поскольку патологические проявления менопаузальных и метаболических нарушений у женщин развиваются раньше и протекают тяжелее, обуславливая существенное ухудшение состояния здоровья [1, 5, 164, 183, 195].

МГТ в нашей стране стала «золотым стандартом» лечения состояний, связанных с дефицитом половых гормонов [1, 5, 181]. Лечение менопаузальных расстройств определяется тяжестью симптомов, сопоставлением пользы и рисков, а также желанием каждой женщины использовать МГТ. В настоящее время МГТ в пери –и постменопаузе получают более 20 млн. из 500 млн. женщин нашей планеты. Число женщин, принимающих МГТ в климактерии, в России составляет около 2–4%. В зависимости от состояния пациенток перед акушером – гинекологом стоит непростая задача, заключающаяся в подборе МГТ, что требует четкого подхода, подкрепленного знаниями фармакологии. В течение длительного периода времени (с 1941 г.) отмечалось положительное влияние МГТ [7, 182, 195]. Крупное рандомизированное плацебо-контролируемое американское исследование WHI (Women’s Health Initiative) вызвало драматический период в судьбе МГТ, что способствовало резкому снижению приема МГТ, появлению страхов в отношении пользы/рисков МГТ (2002 г.). В течение последующих 10–12 лет проводилась переоценка результатов WHI исследования с учетом возраста, исходного состояния здоровья включенных женщин, типа и доз препаратов. Основные недочеты WHI: возраст женщин (от 50 до 79 лет), использованы конъюгированные эстрогены, в состав которых входит 10 метаболитов, высокая доза (0,625 мг), используемый гестаген – медроксипрогестерона ацетат (МПА) обладает андрогенным и глюкокортикоидным эффектом и стимулирует пролиферацию эпителия молочных желез. Опубликованы отдаленные результаты WHI (13 лет) в возрастной группе 50-59 лет. У получавших МГТ отмечен низкий риск ИБС, инфаркта миокарда и тенденцию к снижению общей смертности по сравнению с группой плацебо. Последние исследования показали, что раннее начало МГТ не оказывает отрицательных побочных эффектов на здоровье женщин [185, 198, 219]. Датское

рандомизированное контролируемое исследование показало, что МГТ, начатая в пери – и в ранней постменопаузе (n=1006), снижает частоту сердечно–сосудистых заболеваний почти на 50%. Пероральная МГТ способствует снижению ЛПНП–ХС и повышению ЛПВП–ХС. МГТ является терапией первой линии для лечения менопаузальных расстройств и профилактики остеопороза и переломов у женщин с повышенным риском переломов в постменопаузе и/или длительностью менопаузы до 10 лет [198, 202, 218, 220]. МГТ является эффективным методом предотвращения потери костной массы, которая выражена впервые 3-5 лет постменопаузы, способствует сохранению качества кости и межпозвонковых дисков. WHI показало снижение риска общих переломов на фоне МГТ на 23%, а переломов позвонков и шейки бедра на 34% [185, 204, 219, 222]. После отмены МГТ в течение 2-4 лет состояние костной ткани возвращается к исходному.

МГТ является «золотым стандартом», обеспечивающим эффективную профилактику переломов, связанных с остеопорозом у женщин с повышенным риском до 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы [204, 206, 211, 212].

1.8. Методы диагностики минеральной плотности костной ткани

Регуляция дифференцировки и активности клеток костной ткани является сложным процессом, в котором участвуют несколько взаимодействующих гормонов, цитокины, факторы транскрипции и их рецепторы, а также внутриклеточные сигнальные белки. Любое нарушение регуляторных процессов ведет к изменению баланса между резорбцией кости под воздействием остеокластов и формированием новой костной ткани, что приводит к уменьшению массы кости [2, 3, 170].

Ремоделирование костной ткани идет постоянно и заключается в двух тесно связанных процессах: костеобразование и резорбция. Взаимоотношения данных процессов можно контролировать по маркерам костного метаболизма: остеокальцину, костной щелочной фосфатазы (КЩФ), ДПИД. Непрямое определение костного метаболизма возможно посредством определения в крови и

моче биохимических показателей резорбции и формирования кости (табл.1) [22, 24].

Таблица 1 - Маркеры костного ремоделирования

Маркеры резорбции кости	**Маркеры формирования кости**
Гидроксипролин Пиридинолин Деоксипиридинолин N- и С-телопептиды - NTX, CTX Кислая тартратустойчивая фосфатаза	Костный изофермент щелочной фосфатазы Остеокальцин

К числу распространенных методов оценки состояния костной ткани относятся рентгенологические методы, позволяющие оценивать анатомические особенности костей и структуры костной ткани, а также различные повреждения костей. Одним из недостатков рентгенографии в диагностике ОС является низкая чувствительность метода, определяющая уменьшение костной массы, когда как степень снижения минерализации достигает 20 - 40% [61,216,226]. Также для оценки плотности костной ткани используют аппараты УЗ-денситометрии. Этот метод исследования малоинвазивный, мало затратный, легко доступный, недостатком является то, что он не отражает МПКТ и может служить лишь для скрининга, а не постановки диагноза ОС.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики ОС является измерение МПКТ с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), когда оценивается количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади (г/см²) [16, 47, 60, 203, 223]. Одним из стандартных методов исследования является денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, так как на основании многочисленных методов оценки показано, что распространенность переломов коррелирует с показателями МПКТ этих областей [50, 91].

Для характеристики ОС используют Т-критерий - отклонение 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 [63, 215].

Классификация ВОЗ

1. Норма: МПКТ не менее - 1 SD от среднего значения пиковой костной массы у молодых здоровых женщин.
2. Низкая костная масса (остеопения): показатели МПКТ находятся в пределах от -1 до -2,5 SD от среднего значения пиковой костной массы у молодых здоровых женщин - по Т-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.

Несмотря на то, что в последние годы многие регионы РФ оснащены аппаратами ДРА, преимущественно в крупных городах, в связи с чем выполнение данного обследования жителям небольших городов и сельских территорий затруднено.

В этих условиях существенную помощь может оказать калькулятор FRAX [55, 75, 81].

FRAX (fracture risk assessment tool) – метод (инструмент) оценки 10-летнего риска переломов бедренной кости и других остеопоротических переломов (лучевая, плечевая кости, клинически значимые переломы тел позвонков и бедренной кости), разработанный на основании использования показателей возраста, индекса массы тела и клинических факторов риска переломов с исследованием или без него минеральной плотности костной ткани шейки бедренной кости у мужчин и женщин [76, 83, 121].

При разработке этого алгоритма использовались данные относительно частоты ОП и остеопоротических переломов в разных странах, включая центры

Северной Америки, Европы, Азии, Австралии [93, 94, 120]. Разработка алгоритма FRAX состояла из 2 этапов. На первом, использовались литературные данные и мета-анализы, определены клинически значимые факторы риска переломов, независимые от показателей МПКТ. В последующем мета-анализ проводили, с использованием результатов исследований 12 когорт по всему миру - из Австралии, Японии, Финляндии, Франции, Канады и США. Общая когорта обследованных составила 250 000 человеко – лет, 60 000 пациентов и 5000 переломов. Впоследствии обоснованность данного опросника апробировалась на 11 независимых когортах со сходным географическим распределением [55, 141, 160]. Российская модель FRAX появилась в 2012 г. Инструмент FRAX применим к женщинам в постменопаузе и мужчинам в возрасте от 40 до 90 лет.

Ценность алгоритма FRAX в том, что определение риска переломов возможно по 2 методикам: одна из них предполагает учет показателя МПКТ шейки бедренной кости, на основании ДРА, другая методика предполагает расчет риска с использованием показателя ИМТ (что не предполагает использования показателя МПКТ и проведения денситометрии). Высокая чувствительность и специфичность обеих методик подтверждены при апробации алгоритма у пациентов во многих странах [177, 179].

С помощью FRAX в настоящее время существует возможность рассчитывать 10-летнюю вероятность перелома шейки бедренной кости и других типичных переломов, связанных с ОП (позвонков, лучевой и плечевой костей) у лиц в возрасте от 40 до 90 лет без использования показателей МПКТ. Алгоритм FRAX предусматривает количественную оценку суммарного риска на основании математического анализа уже имеющихся факторов риска остеопороза, однако комбинация факторов риска в модели FRAX - не простая суммация их влияния, поскольку каждый фактор имеет свое клиническое значение и его включение в схему может в значительной степени влиять на результаты [180, 193].

В модель FRAX включены факторы риска, информацию о которых легко получить при клиническом осмотре у врача первичного звена:

- индекс массы тела (ИМТ). Низкий вес и низкий индекс массы тела (ИМТ) являются доказанными факторами риска перелома;

- предшествующие переломы. В мета-анализе, проведенном Kanis et al. [214] на основе данных 11 когорт, было показано, что перелом в анамнезе одинаково повышает риск последующих у мужчин и у женщин;

- семейный анамнез перелома проксимального отдела бедра. При подсчете FRAX учитывается перелом проксимального отдела бедра у родителей. Доказано, что этот факт повышает у исследуемого риск перелома проксимального бедра в 2,28 раза, а риск переломов других локализаций - в 1,41 раза, причем независимо от МПКТ [221];

- курение. Ассоциация курения с риском переломов известна у женщин и мужчин [120]. Курение влияет на риск переломов независимо от исходной МПКТ [160];

- прием глюкокортикоидов (ГК). При одной и той же величине МПКТ пациент, принимающий ГК, имеет в 2 раза больший риск перелома по сравнению с тем, кто не получает ГК [76];

- ревматоидный артрит ассоциируется с развитием системного и локального (периартикулярного) остеопороза [46, 75, 83]. Выраженная активность и тяжесть, большая продолжительность заболевания ассоциированы с высоким риском перелома;

- другие причины вторичного остеопороза. В алгоритме FRAX включены состояний, которые ассоциируются с развитием вторичного остеопороза, учитываются сахарный диабет I типа, несовершенный остеогенез у взрослого, длительно нелеченный гипертиреоз, гипогонадизм или ранняя менопауза (<45 лет), хронические заболевания желудочно – кишечного тракта или мальабсорбция;

- злоупотребление алкоголем. Злоупотребление алкоголем является причиной вторичного остеопороза и повышает риск перелома [221];

- минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Если известна информация о МПКТ, то она также вводится в программу FRAX. При этом необходимо учесть,

что FRAX использует результаты ДРА области шейки бедра (femoral neck) и аппаратов определенных производителей (GE Lunar, Hologic и Norland) [177].

Результатом подсчета FRAX являются две цифры: одна - 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов (проксимального отдела бедра, дистального отдела предплечья, плеча и клинически манифестного перелома позвонка), вторая - отдельно 10-летний абсолютный риск перелома проксимального отдела бедра (рис.1,2). Прогностичность положительного результата сочетания МПКТ и клинических факторов риска (8,6%) существенно выше, чем при изолированном определении МПКТ (6,1%) [55]. FRAX позволяет выделить группу пациентов с коморбидными состояниями, увеличивающими риск перелома, которым показано лечение [46]. Доказано, что среди пациентов, включенных в рандомизированные клинические испытания, те, у кого были наибольшие показатели риска перелома по FRAX, имели наибольший эффект от фармакологических вмешательств в отношении предупреждения переломов [93, 120]. При цифрах FRAX, превышающих порог вмешательства, больному можно начинать лечение без проведения денситометрии. Точка вмешательства была предложена Российской ассоциацией по остеопорозу (РАОП) на основании статистических данных, полученных из травматологических клиник в г. Ярославле и г. Первоуральске [121, 141], которая затем была доработана с предложением нижней и верхней границ точки вмешательства [160].

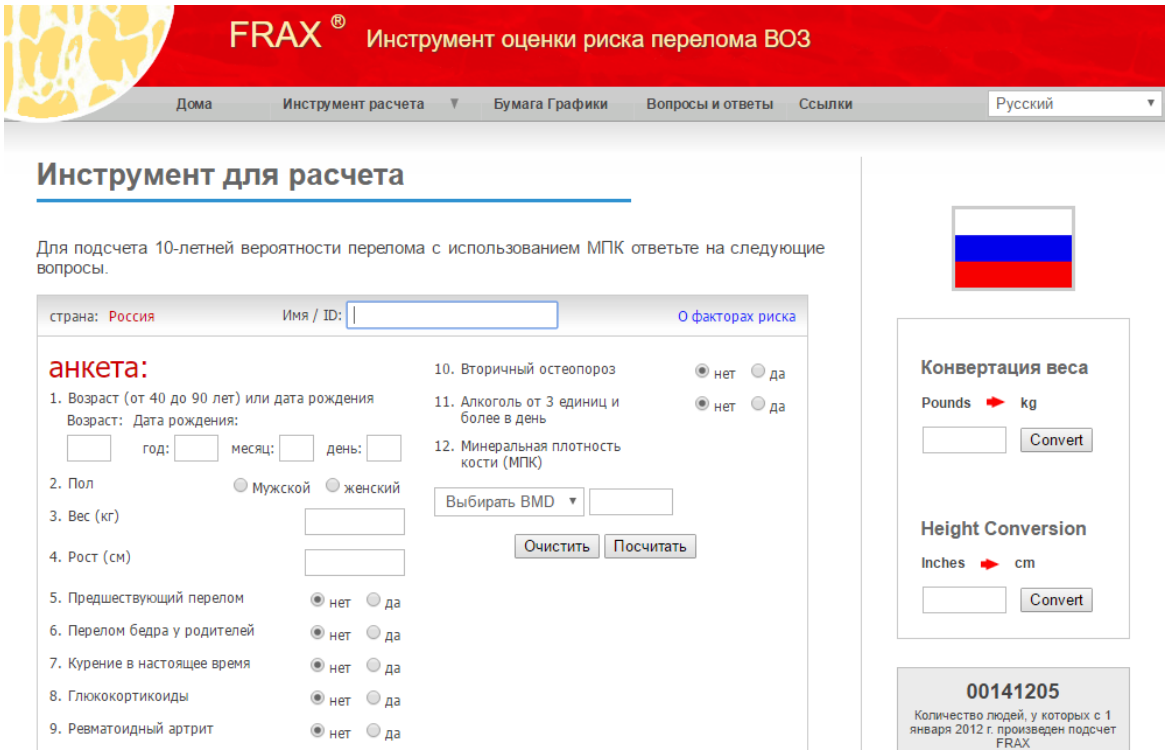


Рисунок 1. Инструмент оценки риска перелома FRAX

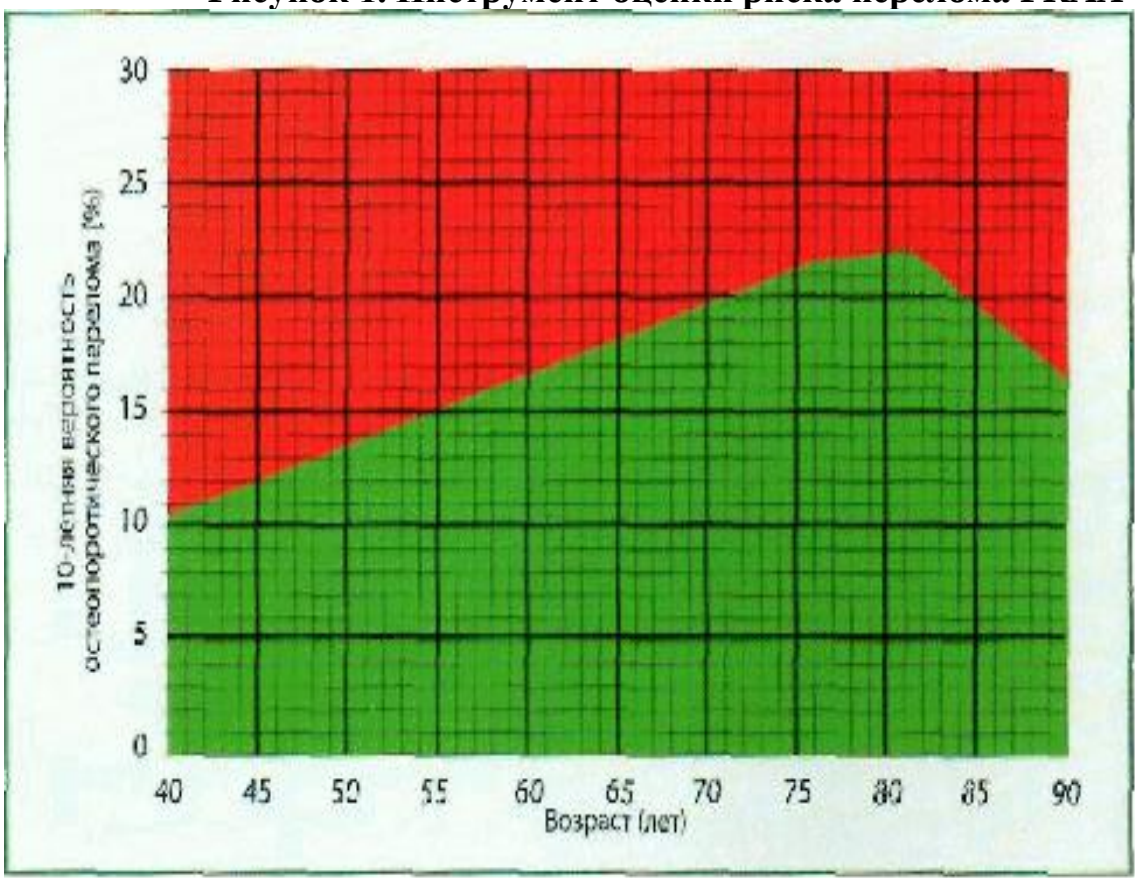


Рисунок 2. 10-летняя вероятность остеопоротического перелома (%)

Интересным оказалось исследование украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза с 2009 по 2011г [121], где активно использовался

алгоритм FRAX в оценке риска остеопоротических переломов. Накоплены данные исследований более 2000 пациентов с использованием анкеты FRAX и показателями МПКТ различных участков скелета относительно возрастных, половых и других особенностей определяемого риска. С 30 до 80 лет показатели МПКТ украинской популяции, по данным проведенных исследований, снижаются у женщин на 33 %, у мужчин – на 25 %, что приводит к увеличению риска малотравматичных переломов. Проведенное исследование МПКТ случайной выборки людей показало, что до 49 лет риск переломов имеют 2,2 % мужчин и 6,1 % женщин, однако у женщин после 55 лет риск переломов каждые пять лет значительно увеличивается и составляет в возрасте 70-74 лет 59 %; 75–79 лет – 67 %; 80-84 лет – 96 %. Определение риска с помощью анкеты FRAX при различных показателях МПКТ демонстрирует, что, например, 10–летний риск перелома бедренной кости для женщин 55- 70 лет составляет 0,1 % при показателе Т +1 SD, 0,4 % - при показателе 0 SD, 0,9 % – при показателе – 1 SD, 2,4 % – при показателе –2 SD, 6,3 % - при показателе –3SD и 16,2 % – при показателе Т – 4 SD. Крупное исследование было проведено с участием 224 женщины в возрасте 50 лет и старше, в 2003-2004 гг. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (г. Москва), имевших на тот момент все необходимые данные, ретроспективно в 2013–2014гг. заполнены вопросники FRAX для определения 10 – летнего абсолютного риска переломов. На момент первичного обследования у 71 (32%) женщины не было выявлено факторов риска, вносимых в вопросник FRAX, переломы при минимальной травме в анамнезе имели 96 (43%) пациенток, остеопороз в позвоночнике и/или шейке бедра – 105 (47%), значения FRAX без учета МПКТ выше порога терапевтического вмешательства – 70 (31%) человек. В соответствии с современными рекомендациями антиостеопоротическая терапия должна была быть рекомендована 146 (65%) пациентам. За 10–летний период переломы при минимальном уровне травмы произошли у 106 (47%) женщин, в том числе у 29 (37%) из 78 женщин, первоначально не имевших переломы, остеопороза и высокие показатели FRAX. Из 128 пациенток без переломов в анамнезе переломы произошли у 46 (40%) человек. Диагностическая чувствительность алгоритма

FRAX без учета МПКТ шейки бедра составила 41%, специфичность 77%. При внесении данных МПКТ чувствительность FRAX снизилась до 38%, а специфичность повысилась до 82%. Чувствительность российской модели FRAX без МПКТ среди лиц без предшествующих переломов составила 11%, а специфичность 91%. При оценке абсолютного риска переломов по FRAX с использованием графика вероятности перелома с переходной зоной между высоким и низким риском для проведения ДРА была получена более высокая чувствительность 67%, при специфичности 59%, что связано с выявлением пациентов с ОП при проведении ДРА, нуждающихся в терапии.

Масштабные исследования в 2017г с использованием российской версии алгоритма FRAX без денситометрического исследования МПКТ бедра, была выполнена у 16 265 человек. Работа проводилась в рамках программы «Остеоскрининг Россия». Были обработаны данные 12 188 женщин из 20 городов Российской Федерации. Среднее значение FRAX в обследованной когорте составило 10,2%. По данным исследования было показано, что вероятность основных переломов у женщин постепенно увеличивается с 6,5% в возрасте 50 лет до 14% к 80 годам [94]. Как показывают наблюдения, с возрастом происходит накопление клинических факторов риска, каждый из которых вносит свой вклад в величину FRAX [141].

FRAX – это инструмент клинической диагностики, который позволяет помочь врачу (даже первичного звена) сориентироваться в риске перелома у пациента и выбрать соответствующую тактику ведения, направить к узкому специалисту.

1.9. Роль экологических факторов на развитие остеопенического синдрома

На современном этапе технического развития неизбежно использование на производстве и в быту значительной группы опасных для человека химикатов. На подавляющем числе территорий приоритетными загрязнителями являются органические вещества (хлорсодержащие и полициклические углеводороды, стирол, фенол, формальдегид и др.), тяжелые металлы, оксиды азота и углерода,

диоксиды серы. Техногенная доля свинца в атмосфере составляет от 50 до 80%, меди и цинка - около 75%, кадмия и ртути - 50%, никеля - 30% [102, 104, 111]. Неблагоприятное влияние различных химических веществ на здоровье человека остается актуальной проблемой. Хронические интоксикации химическими агентами в структуре профессиональной заболеваемости составляют 1,4-1,6%.

Химические поллютанты, соли тяжелых металлов могут непосредственно вмешиваться в метаболизм и функционирование костных клеток, оказывать влияние на процессы ремоделирования костной ткани, изменять состояние внеклеточного матрикса, нарушать рецепцию костными клетками гормонов и локальных регуляторных молекул, оказывать опосредованное действие на минеральный обмен костной ткани, изменяя функционирование нейрогуморальной, иммунной систем, печени, почек, тонкого кишечника, принимающих активное участие в поддержании минерального гомеостаза [38, 39, 101]. При этом в производственных условиях работники, как правило, подвергаются действию не одного химического вещества, а смеси поллютантов. Пестицид дипрекс, дихлорэтан снижает темпы роста костей, вызывает дисбаланс минеральной насыщенности кости и ее химического состава, снижает прочностные показатели. У рабочих завода химических удобрений при контакте с фосфором распространенность остеопороза и переломов шейки бедра чаще встречается, чем у людей других производств. Избыток поступления марганца проявляется повышением его концентрации в кости и развитием «марганцевого рахита» [103, 126].

Вредные условия труда являются причиной профессиональной патологии, фактором развития и прогрессирования общих заболеваний, а также нарушения здоровья в отдаленном постконтактном периоде.

1.10. Современные методы профилактики и лечения остеопенического синдрома

Увеличение средней продолжительности жизни женской популяции требует разработки и внедрения программ профилактики и лечения нарушений,

возникающих на фоне менопаузальных изменений. Обязательным условием сохранения здоровья женщин является соблюдение сбалансированного питания, физической активности и витаминотерапия.

Профилактика прогрессирующего снижения потерь костной ткани в постменопаузе достигается также посредством назначения МГТ [34, 84, 171].

Многочисленные исследования, подтверждают эффективность МГТ для профилактики и лечения ОС, для увеличения мышечной силы и профилактики падений. МГТ нивелирует менопаузальные симптомы, снижает риск сердечно – сосудистых заболеваний [97, 118, 128, 156, 164, 192]. Согласно Международным рекомендациям, опубликованным IOF, использование эстрогенов и гестагенов в терапии может снизить риск переломов бедренной кости и позвоночника на 34%, а общей частоты переломов на 23% [129].

Для достижения положительного эффекта продолжительность МГТ должна быть не менее 5 лет, предпочтительно и дольше, так как клинический эффект обычно прекращается уже в первый год после отмены терапии [16, 135, 138]. Наряду с МГТ, профилактику и лечение ОС проводят следующими препаратами бисфосфонаты, кальцитонины, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, паратиреоидный гормон, витамин D и его активные метаболиты, стронция ранелат [70, 95, 149, 156].

Исследование, проведенное в Москве (2016г), показало, что через год после получения рекомендаций препараты в лечении ОС принимали 38% женщин с ПМО, а через 3 года число таких пациенток снизилось до 16% [95].

Перспективным направлением является дальнейшее изучение эпидемиологии остеопенического синдрома у женщин, проживающих в Московской области с учетом территориальных особенностей. Различная распространенность заболевания обусловила необходимость изучения значимости различных факторов риска ОС, что важно для прогнозирования заболеваемости, формирования групп риска и создания программ профилактики на местном уровне. Для успешного решения проблемы необходима совместная, скоординированная работа врачей разных специальностей.

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

ГЛАВА 2.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Структура обследованного контингента женщин

В данной работе представлены проспективные исследования, которые проводились в течение 2 лет, а также данные ретроспективного анализа базы исследований УЗ – денситометрии с 2008 по 2018г (всего 2367 пациенток: 1316 – с хирургической менопаузой и 1051 женщин – с естественной менопаузой).

В соответствии с поставленной целью и задачами в проспективное исследование включено 100 женщин с хирургической менопаузой, проживающих в Московской области, обратившихся и наблюдавшихся в отделении гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ 19.04.2016г, протокол № 85. Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Возраст обследованных пациенток колебался от 40 до 55 лет и составил в среднем 48±1,2 лет. Длительность хирургической менопаузы составила от 12 месяцев до 6 лет (средняя длительность 3,5±1,54).

На основании данных ДРА осевого скелета на этапе скрининга все женщины (n=100) были разделены на две группы: 1 группа (основная) – 58 (58%) пациенток с остеопеническим синдромом: остеопения – у 49 (84%) женщин и остеопороз – у 9 (16%), 2 группа (контрольная) – 42 (42%) женщины с нормальными показателями МПКТ.

Основной жалобой пациенток 1 группы являлась боль в поясничной области и крестце (31,2%), усиливающаяся при нагрузке и ходьбе; реже отмечались жалобы на боли в суставах (18,2%). По данным анамнеза у 86% пациенток обеих групп была низкая физическая активность.

Критерии включения пациенток в исследование:

1. Пациентки с хирургической менопаузой в возрасте 40 - 55лет

2. Длительность послеоперационного периода (хирургической менопаузы) 1-6 лет

3. Отсутствие тяжелой соматической и эндокринной патологии

4. Отсутствие противопоказаний к применению МГТ

Критерии исключения:

1. Наличие болезней эндокринной системы (щитовидной железы, надпочечников), тяжелых экстрагенитальных заболеваний, способных вызвать развитие вторичного остеопороза

2. Женщины, имеющие противопоказания для лечения препаратами менопаузальной гормональной терапией

3. Женщины, получавшие в предыдущие 6 мес МГТ

4. Возраст моложе 40 лет и старше 55 лет

5. Женщины, оперированные по поводу злокачественных опухолей

2.2. Методы клинико-инструментального исследования

2.2.1. Клиническое обследование когорты женщин

Все пациентки прошли углубленное клиническое обследование, которое проводилось по специально составленной карте - анкете. Общеклиническое обследование включало в себя [37]:

1. Сбор и анализ жалоб;

2. Изучение анамнеза жизни;

3. Биохимический анализ крови (глюкоза, ХС, ЛПВП, ЛПНП, мочевина, печеночные трансаминазы (АЛТ, АСТ), билирубин, креатинин, кальций общий, кальций ионизированный);

4. Определение концентрации фосфора, щелочной фосфатазы с целью исключения вторичного ОП;

5. Определение уровня ДПИД в моче являющегося маркером костной резорбции, уровня кальция, фосфора в моче;

6. Определение МНФК;

7. Антропометрическое обследование включало: измерение роста (с точностью до 0,5 см), массы тела (с точностью до 0,1 кг), с последующим расчетом ИМТ. Рост пациенток измеряли на вертикальном ростомере.

8. Гинекологический анамнез:

- характеристика менструального цикла;
- генеративная функция, перенесенные гинекологические заболевания;
- возраст наступления хирургической менопаузы;
- длительность хирургической менопаузы, ее особенности.

9. Индивидуальный анамнез.

2.2.2. Оценка факторов риска развития остеопороза

В настоящей работе использовали методику, приведенную в Национальной программе изучения распространенности факторов риска ОП, разработанной в отделе эпидемиологии и генетики ревматических болезней Института ревматологии (РАМ) [37,82].

Определялись следующие факторы риска ОС:

- наличие в анамнезе переломов при низком уровне травмы, то есть переломов, произошедших спонтанно или при падении с высоты не выше собственного роста человека, а также при кашле, чихании, резком движении;
- наличие в семейном анамнезе ОС, кифоза или переломов при низком уровне травмы у родственников (матери, отца, сестер) в возрасте 50 лет и старше;
- ранняя (до 45 лет) менопауза, хирургическая менопауза;
- курение, злоупотребление алкоголем;
- недостаточная (низкая) физическая активность, которая оценивалась с помощью «Опросника по оценке уровня физической активности». Пациентки оценивали собственную ежедневную двигательную активность с указанием времени выполнения нагрузок: ходьба пешком, занятие физической культурой, движение на работе/дома. Затем подсчитывалось количество баллов. Низкая физическая активность соответствовала 0-5, средняя – 6-9, достаточная – 10-12, высокая – более 12 баллам;
- низкий ИМТ и/или низкая МТ (менее 57 кг);

- недостаточное потребление кальция. Для этого оценивалось потребляемое суточное количество кальция с помощью стандартного опросника: число дней (в неделю), когда употреблялись продукты, богатые кальцием, их количество, содержание кальция в них.

Таким способом определялось количество потребленного кальция в среднем за неделю и за сутки. Далее рассчитывалось количество поступившего кальция по формуле: суточное потребление кальция (мг) = кальций продуктов (мг) + 350 мг. Норма потребления кальция для женщин в ПМ – 1000-1500 мг/сут. Уровень потребления кальция менее 500 мг/сут оценивался как очень низкий, 500-999 мг/сут - как низкий, 1000-1500мг/сут – как субоптимальный, более 1500 мг/сут – как оптимальный [35]. Кальций, обладая антирезорбтивным действием, потенцирует эффект основных препаратов для лечения ОС [115, 116].

Для оценки качества жизни женщин с ОС в ПМ были использованы анкеты-вопросники: модифицированный опросник «Двигательная активность женщин с ПМОП» (Leiding, 1998), опросник «Физическая активность женщин с ОП в различные периоды постменопаузы» (Cooper, 1995) (приложение 1).

2.2.3. Оценка менопаузальных расстройств по шкале Грина

Для оценки состояния здоровья обследуемых женщин и выяснения особенностей проявлений МС при первичном обследовании и на фоне лечения МГТ использовали оценочную шкалу симптомов МС – шкалу Грина («The Greene Climacteric Scale»), позволяющую определить степень выраженности симптомов, оцененную в баллах. Указанная шкала состоит из 21 вопроса, определяющего качество жизни у пациенток в ПМ, по 4 основным разделам: 1. психосоциальная сфера; 2. соматические симптомы/физическое состояние; 3. вазомоторные симптомы; 4. сексуальная сфера. Степень выраженности каждого из симптомов оценивают по 4-балльной системе (0-3). По шкале Грина 0 баллов соответствует отсутствию симптома, 1 – легкой степени выраженности, 2 – средней степени выраженности и 3 – тяжелой степени выраженности симптомов МС. Итоговые баллы по 4 разделам суммировали и вычисляли общую оценку степени

выраженности симптомов МС (1-11 баллов - слабая, 12-19 баллов - средняя, > 20 баллов - тяжёлая).

2.2.4. Оценка МНФ крови

Выделение мононуклеарной фракции клеток (МНФК) из периферической крови методом центрифугирования в градиенте плотности фиколла по методу Boyum A. [12]. Выделение мРНК из МНФК проводили с помощью набора готовых реагентов «РИБО – преп» («AmpliSens», Россия) согласно инструкции производителя. Образцы мРНК хранили до исследования в стабилизационном растворе в жидком азоте. Получение кДНК на матрице мРНК проводили с помощью реакции обратной транскрипции с использованием комплекта реагентов «РЕВЕРТА – L» («AmpliSens», Россия). Для полимеразной цепной реакции в реальном времени использовали набор готовых реактивов для ПЦР «Реакционная смесь 2,5х для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I» на приборе iCycler iQ5 real-time PCR (BioRad, Германия). В качестве контрольного гена использовали ген GAPDH. Последовательности праймеров искомых генов представлены в табл. 2.

Таблица 2 - Последовательности (5'-3') праймеров рецепторов витамина D, эстрадиола, прогестерона и GAPDH для ПЦР

	Up	low
GAPDH	gaa-ggt-gaa-ggt-cgg-agt	gaa-gat-ggt-gat-ggg-att-tcc
VDR	gca-gag-tgt-gca-ggc-gat-tcg	tga-agc-tcg-tgt-tcc-ccg-caa-t
mER	agg-gac-aag-ctg-agg-ctg-ta	gtc-tac-acg-gca-ctg-ctg-aa
ERα	tgc-caa-gga-gac-tcg-cta-ct	ctg-gcg-ctt-gtg-ttt-caa-c
ERβ	tca-gct-tgt-gac-ctc-tgt-gg	tgt-atg-acc-tgc-tgc-tgg-ac
mPR	tgc-cct-gct-gtg-tga-tct-ta	gat-agc-tga-ggc-tcc-tgg-at
PGRmC1	agg-tgt-tcg-atg-tga-cca-aag	atc-gta-ctc-atc-ctt-cag-tgc
PR-A	aaa-tca-ttg-cca-ggt-ttt-cg	tac-agc-atc-tgc-cca-ctg-ac
PR-B	gac-tga-gct-gaa-ggc-aaa-gg	cga-aac-tcc-agg-caa-ggt-gt

Примечание: GAPDH – глицеральдегидфосфатдегидрогеназа, VDR – ядерный рецептор витамина Д, mER – мембранный рецептор эстрадиола, ERα, ERβ – ядерные рецепторы

эстрадиола, mPR, PGRmC1 – мембранные рецепторы прогестерона, PR-A, PR-B – ядерные рецепторы прогестерона.

Для определения уровней экспрессии генов использовали формулы 0,5^(-ΔCt) (для выявления достоверных различий между группами данных) и 2^-ΔΔCt для расчета достоверных различий в экспрессии между группами данных. Результаты представлены в условных единицах – у.е.= 100*0,5^(-ΔCt), где ΔCt = Ct (искомого гена) − Ct(GAPDH).

2.2.5. Определение вульвовагинальной атрофии

С целью диагностики вульвовагинальной атрофии (ВВА) всем пациенткам проводили цитологический соскоб стенки влагалища из верхней трети с помощью урогенитального зонда. Вагинальный мазок подвергался окрашиванию по технике Папаниколау.

2.2.6. Оценка индекса массы тела

Всем пациенткам при осмотре определялась МТ с точностью до 0,1 кг на электронных весах в утренние часы натощак.

ИМТ (индекс Кетле) - рассчитывали как соотношение МТ (кг) к росту (м)^2. ИМТ<18,5 кг/м^2 – расценивался как низкий и соответствующий дефициту МТ; ИМТ=18,5-24,9 кг/м^2 - обычный, соответствующий нормальной МТ; ИМТ=25,0-29,9 кг/м^2 – повышенный, соответствующий избыточной МТ; ИМТ=30,0-34,9 кг/м^2 – высокий (ожирение I степени); ИМТ=35,0-39,9 кг/м^2 – очень высокий (ожирение II степени); ИМТ≥40 кг/м^2 – чрезвычайно высокий (ожирение III степени) [87].

2.2.7. Лабораторные методы исследования

Забор крови проводили в утренние часы натощак из локтевой вены пациенток в стерильных условиях в количестве 5 мл в пробирки перед назначением гормонотерапии, затем через 3,6,12 терапевтических циклов. Венозная кровь центрифугировалась, отделялась сыворотка. Образцы хранились в рефрижераторе при температуре минус 18-20ºС.

Изучение основных биохимических показателей крови

Определение показателей липидного спектра крови, креатинина, мочевины, печеночных трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, глюкозы, основных показателей кальций-фосфорного обмена проводили в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ (с использованием стандартизированных наборов и аппарата Анализатор биохимический автоматизированный AU-400, "OlympusCorporation", Япония, РУ №ФСЗ 2010/06742). Результаты содержания изучаемых показателей в исследовании выражались в международной системе СИ.

ОХС в сыворотке крови определяли с помощью ферментных наборов фирмы «DiaSys» (Германия), ХС ЛПВП определяли тем же методом, что и ОХС, после осаждения из сыворотки ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП фосфовольфраматом натрия в присутствии ионов магния. Определение биохимических показателей проводилось на анализаторе, биохимическом автоматизированном AU-400, "OlympusCorporation", Япония, РУ №ФСЗ 2010/06742.

Содержание ХС ЛПОНП и ЛПНП вычисляли по формуле Friedwald W.T. (1972 г.):

ХС ЛПОНП (ммоль/л) = ТГ (ммоль/л) / 2,18

ХС ЛПНП (ммоль/л) = ОХС - ХС ЛПВП - ХС ЛПОНП

Коэффициент атерогенности вычисляли по формуле:

КА=(ОХС – ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП.

При расшифровке результатов исследования липидного спектра крови использовали рекомендованные отечественными и зарубежными кардиологами оптимальные пределы данных показателей (таблица 3).

Таблица 3 - Оптимальные значения показателей липидного обмена

Показатели	Результаты в моль/л	Результаты в мг/дл
ОХС	<5,0	<200
ХС ЛПНП	<3,0	<115
ХС ЛПВП	>1,2 (у женщин)	>46 (у женщин)
ТГ	<1,77	<155
КА	4	

Определение витамина D

Концентрация 25(OH)D в сыворотке, основного циркулирующего метаболита витамина D, является первичным показателем обеспеченности витамином D [190]. Методом тандемной хроматомасс – спектрометрии (мультистероидный анализ) анализаторе «Exprert Plus Asus» (Австрия) производилось определение концентрации 25(OH)D.

Дефицит витамина D диагностировали при уровне 25(OH)D менее 20нг/мл (<50 нмоль/л), D-витаминную недостаточность – при концентрации 25(OH)D от 20-30 нг/мл (50 до 75 нмоль/л), адекватные уровни – более 30 нг/мл (более 75 нмоль/л).

Исследование паратгормона

Базальные уровни ПТГ в сыворотке определяли иммунорадиометрическими методами с помощью наборов на автоматическом анализаторе иммунохимическом хемиолюминисцентный анализаторе Immulite 2500, фирмы Siemens, Германия, NJ 07836-9657. Референсные значения: 11- 67 pg/ml.

Исследование системы гемостаза

Полученная при центрифугировании образцов крови плазма анализировалась на биохимическом автоматизированном анализаторе AU-400, "OlympusCorporation", Япония, РУ №ФСЗ 2010/06742. Производилось определение следующих показателей: активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), тромбинового времени (ТВ), концентрации фибриногена (по Клауссу).

Определение показателей кальций-фосфорного обмена и биохимических маркеров костного ремоделирования

О состоянии кальций-фосфорного обмена исходно через 3,6,12 месяцев, в том числе и на фоне МГТ судили по концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови с помощью ионселективного электрода на анализаторе электролитов «Микролит 3+2» фирмы «Коне» (Финляндия). Референсные значения: 1,05-1,3 ммоль/л.

Уровни экскрекции кальция (метод Arsenazo III) (норма: 2,2-2,5 ммоль/л), фосфора (метод Molybdate) (норма:12,9-42ммоль/сут), креатинина (метод Jaffe) (5,3-15,9ммоль/сут) определяли с помощью наборов фирмы «Kone» (Финляндия) на биохимическом анализаторе «Konelab-30».

Известно, что биохимические маркеры дают информацию о патогенезе заболеваний скелета и скорости ремоделирования. Используются они для контроля эффективности лечения и выявляют пациентов с быстрой потерей костной массы. Различают биохимические маркеры формирования и резорбции кости, характеризующие функции остеобластов и остеокластов.

О состоянии костного формирования заключали по активности общей и костной щелочной фосфаты (КЩФ) в сыворотке крови, которые определили фотометрическим методом по конечной кинетической точке на биохимическом анализаторе «Konelab» и иммуноферментным методом с использованием моноканальных антител с помощью наборов «Alkphase-B». А также по содержанию в сыворотке крови остеокальцина (ОК) иммунорадиометрическим методом с помощью набора «Cis bio International» (Франция). Референсные значения для постменопаузы – до 22,4 мкг/л.

Для определения дезоксипиридинолина в моче использовался автоматический иммунохимический хемиолюминисцентный анализатор Immulite 2000, фирмы Siemens, Германия, РУ №ФСЗ 2007/00551). Референсные значения: женщины > 19 лет — 3,0–7,4.

Исследование остеокальцина проводилось на аппарате Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцария) 2009г, с использованием иммунохимического метода с

электрохемилюминесцентной детекцией (ECLIA) Нормативные показатели: женщины: 11,0-43,0 нг/мл. Референсные значения для постменопаузы: 15,0-46,0нг/мл.

Определение уровней маркеров костного метаболизма производилось исходно и через 3 и 12 мес. Оценка динамики биохимических маркеров костного ремоделирования производилась по степени снижения их уровней в процессе лечения. По данным многоцентровых испытаний, снижение уровней маркеров резорбции на 25% и более в течение 3-6 мес. лечения свидетельствует об эффективности антирезорбтивной терапии [236].

2.2.8. Инструментальные методы исследования

Определение минеральной плотности костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии

В нашем исследовании всем женщинам производилось определение МПК методом ДРА (аппарат фирмы «Hologic» США) в области поясничных позвонков ($L_1 – L_4$), в трех точках проксимального отдела бедренной кости: шейке бедренной кости (Neck), трохантере (Trochanter), в области Варда (Ward) сотрудниками отделения лучевой диагностики ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.В. Владимирского в рамках научно - технического сотрудничества.

Оценка результатов производилась по «Т» и «Z» критериям. Т-критерий сравнивает полученную МПКТ с пиковой массой (максимальной МПКТ, которую может накопить молодой здоровый индивид в идеальных условиях). На основании этого критерия (согласно определению ВОЗ) устанавливался диагноз:

норма – МПК в пределах ± 1 SD от пиковой массы остеопения - 1 SD < МПКТ ≤ 2,5 SD от пиковой массы, ОП – МПКТ < 2,5 SD от пиковой массы.

Оценка результатов лечения производилась как по Т-, так и по Z-критерию. Z-критерий сравнивает полученную МПКТ с возрастной нормой МПКТ в измеряемой области. Изменения на фоне лечения оценивались по разнице Δ в % между исходными и полученными результатами на фоне терапии через год.

Маммографию проводили один раз, перед назначением МГТ и через 1 год.

2.2.9. Прогностическая модель FRAX для оценки риска возникновения остеопоротических переломов

FRAX – метод прогнозирования вероятности остеопоротических переломов на основе оценки клинических факторов риска с учетом или без учета МПК в области шейки бедра по данным ДРА [117, 118, 154].

Результатом подсчета FRAX явились две цифры: 10-летний абсолютный риск развития основных остеопоротических переломов – проксимального отдела бедра, плеча и позвоночника и 10-летний абсолютный риск возникновения перелома проксимального отдела бедра.

2.2.10. База данных УЗ-денситометрии

Оценивались данные ПКТ на основании УЗ-денситометрии, анамнеза пациенток, обратившихся в отделение гинекологической эндокринологии за период 2008-2018гг. (всего обследовано 2367 пациенток из них 1316 – с хирургической менопаузой и 1051 женщин – с естественной менопаузой). В исследованиях использовался аппарат «Sunlight Omnisense 7000», фирма «Sunlight Medical Ltd.», Израиль, регистрационный номер 2000/646) и журналы записей исследований (2008-2018гг).

2.2.11. Характеристика лекарственных препаратов, использованных для терапии женщин с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом

Фемостон 1/5 – непрерывный комбинированный режим. Регистрационный номер: П №014320/01 (04.09.2013). Компания Эбботт Лаборэториз (Нидерланды). Таб., покрытые пленочной оболочкой, 1 мг 17β Эстрадиол +5 мг Дидрогестерон: 28 или 84 шт.; 1т в сутки.

Кальцемин® Адванс (Calcemin® Advance) регистрационный номер:

П N015747/01 (2017-12-14) Владелец регистрационного удостоверения: АО «БАЙЕР», Россия. Действующие вещества: кальций (в виде кальция цитрата тетрагидрата и кальция карбоната) - 500 мг, витамин D_3 (колекальциферол) 200 МЕ,

магний (в виде магния оксида) 40 мг, цинк (в виде цинка оксида) 7,5 мг, медь (в виде меди оксида)1 мг, марганец (в виде марганца сульфата) 1.8мг, бор (в виде натрия бората декагидрата) 250 мк.; 1табл. 2 раза в сутки.

Аквадетрим (колекальциферол): 1 мл препарата содержит: действующее вещество — колекальциферол (витамин D_3) 150 000 МЕ; вспомогательные вещества: макрогола глицерилрицинолеат, сахароза, натрия гидрофосфата додекагидрат, лимонной кислоты моногидрат, ароматизатор анисовый, бензиловый спирт, вода очищенная. Регистрационный номер: № П N014088/01, от 06.10.2008 года. Производитель: Medana Pharma S.A. (Польша); 2000МЕ в сутки.

2.3. Статистическая обработка данных исследования

В зависимости от шкал измерения признаков и поставленных задач статистический анализ исследований проводился при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 10 фирмы StatSoft с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Исходные данные, некоторые таблицы и диаграммы были подготовлены с помощью табличного редактора MicroSoft Excel (2016). Правомерность применения каждого статистического метода обосновывается при получении выводов по каждой поставленной задаче. Проверка статистических гипотез проводилась на уровне значимости α=0,05. В ходе предварительного анализа также были получены описательные статистики (среднее - mean, среднее квадратическое отклонение – StdDev, SD, стандартная ошибка среднего – Standard Error, SE) и графические представления распределения количественных показателей, позволяющие судить о близости их распределений к нормальному значению. Для проверки гипотезы о нормальном распределении показателя применялся критерий Колмогорова-Смирнова. С целью определения значимости (достоверности) различий сопоставляемых средних величин применяли критерий Стьюдента (t). При анализе различий по качественным признакам использовался непараметрический критерий χ^2 (Пирсона) [83]. При этом разница средних величин считалась достоверной при критическом значении t или χ^2, соответствовавшим 95% доверительному интервалу ($p<0,05$). Для определения

характера связи между изучаемыми параметрами применялся корреляционный анализ с последующим установлением его значимости по критерию либо t (для количественных параметров), либо χ^2 (для качественных параметров). Наличие и сила связи между изучаемыми количественными и качественными признаками выявлялись с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Принималась следующая классификация силы корреляции: (r)<0,25 – слабая корреляция; 0,25<(r)<0,75 – умеренная корреляция; (r)>0,75 – сильная корреляция. Достоверными считали различия при p<0,05.

Протокол исследования

Фон	Исходно	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Общеклиническое обследование	+	+	+	+
25(OH)D	+	-	+	+
Паратиреоидный гормон	+	+		+
Маммография	+	-	-	+
ДРА	+	-	-	+
Маркеры резорбции кости в моче – ДПИД	+	-	-	+
Маркеры образования кости в сыворотке крови – КЩФ, ОК, ЩФ	+	+	+	+
Ca, P в крови	+	+	+	+
Креатинин в моче	+	+	+	+
Гемостазиограмма	+	+	+	+
Биохимический анализ крови	+	+	+	+
Подсчет FRAX	+	-	-	-

Примечание: «+» - показатель определен, «-» - показатель не определен

ГЛАВА 3.
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПРОВЕДЕННЫХ У ПАЦИЕНТОК С ОСТЕОПЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

3.1. Ретроспективный анализ, экологические факторы риска развития остеопенического синдрома.

На первом этапе нашей работы проведен ретроспективный анализ обращаемости пациенток за период 2008-2018гг, проживающих в Московской области с хирургической и естественной менопаузой, что позволило выделить группы риска по развитию остепенического синдрома. Обследовано 2367 женщин: из них 1316 – с хирургической менопаузой и 1051– с естественной менопаузой. По полученным данным частота встречаемости остеопенического синдрома у пациенток, как с естественной, так и с хирургической менопаузой составило порядка 51%. Это обусловило цель нашего исследования и женщины с хирургической менопаузой, соответствующие критериям включения вошли в группу проспективного исследования.

На рисунках 3 и 4 представлена частота встречаемости пациенток с хирургической и естественной менопаузой, на основании которого можно сделать вывод, что за последние 3 года частота женщин с хирургической менопаузой возросла в сравнении с предыдущими годами.

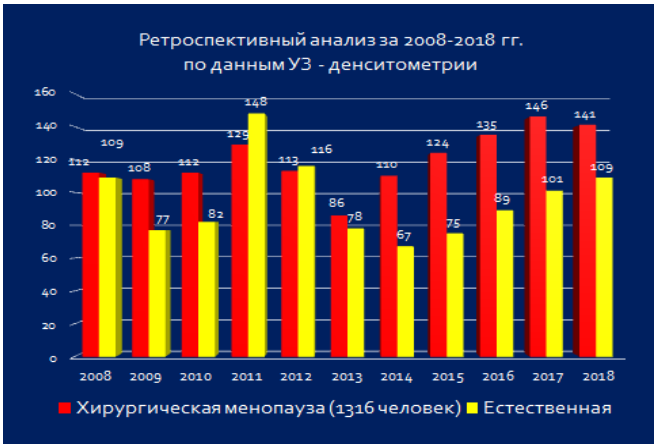


Рисунок 3. Ретроспективный анализ данных УЗ-денситометрии у пациенток в постменопаузе за 2008-2018гг.

Рисунок 4. Изменения ПКТ на основании УЗ – денситометрии за период 2008-2018гг

Пациентки, направленные в ГБУЗ МО МОНИИАГ, были из разных районов Московской области, что наглядно представлено на рис. №5. Это послужило основанием для оценки экологической обстановки городов Московской области, для выявления факторов риска развития остеопенического синдрома у женщин.

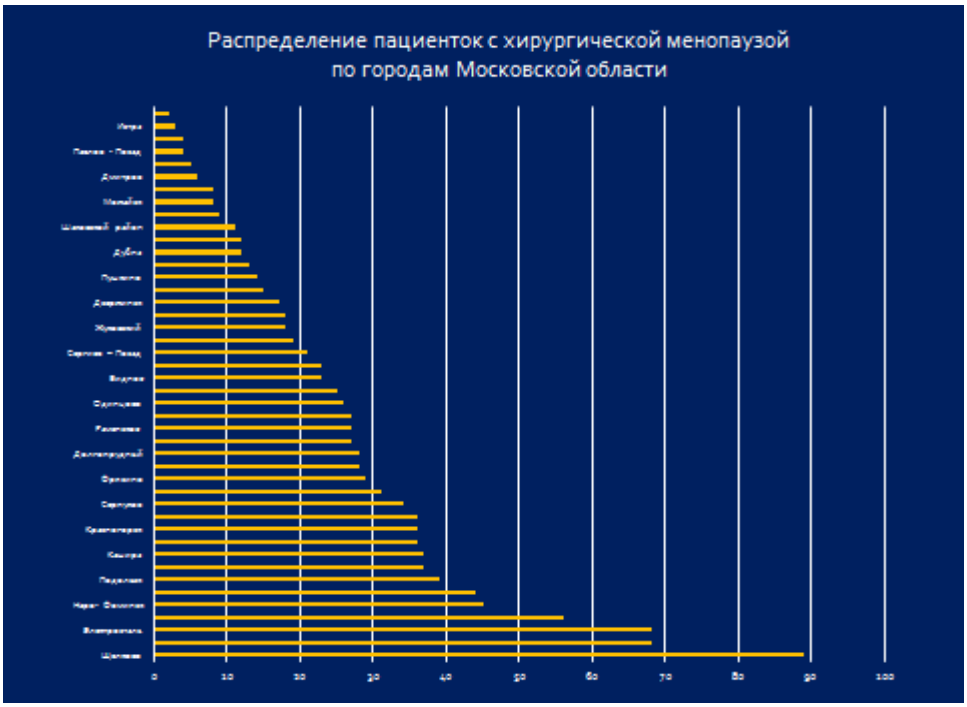


Рисунок 5. Города МО, из которых направлены пациенты для дообследования в ГБУЗ МО МОНИИАГ

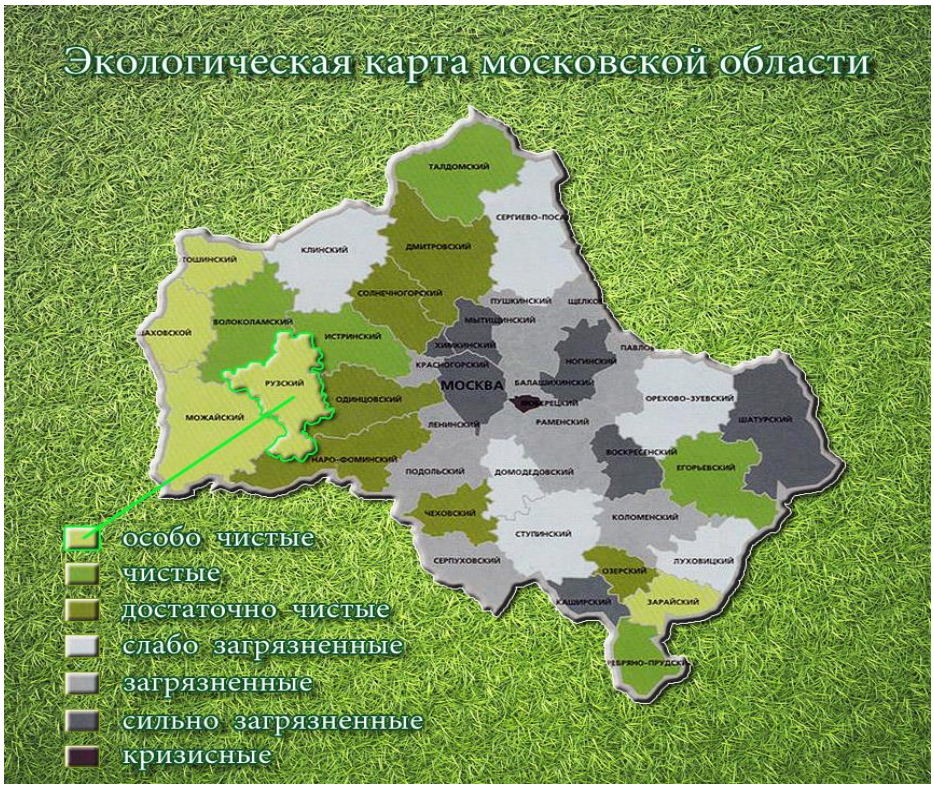


Рисунок 6 – Экологическая карта МО

Экологическая обстановка на территории всей Московской области традиционно остается стабильно тяжелой.

Нами была проанализирована экологическая обстановка в округах МО на основании экологических карт. Главную опасность для чистоты городского воздуха и здоровья человека представляют два основных фактора –промышленное производство и транспортные выхлопы. Экологические карты Подмосковья представляют собой совокупность тематических карт, отражающих состояние окружающей природной среды, природных и природно-антропогенных объектов, а также антропогенных объектов, оказывающих воздействие на окружающую природную среду и расположенных на территории Московской области. Экологические карты Подмосковья созданы на основе научных работ НИиПИ Генплана г. Москвы, Департамента природопользования и охраны окружающей среды г. Москвы, ведущих Научно- исследовательских институтов и университетов. К «грязным», с точки зрения вреда для атмосферы, относят города МО, чьи выбросы содержат соединения углеводорода, аммиака, хлора и его соединений, диоксида азота, фтористого водорода, ртути и мышьяка, а также

мельчайшую пыль. Большинство женщин с выявленным остеопеническим синдромом были из городов с тяжелой экологической обстановкой. Многочисленные независимые проверки показали, что наиболее грязными в плане экологии городами являются: Клин, Воскресенск, Дубна, Химки, Люберцы, Домодедово, Электросталь и Солнечногорск.

Во всех этих городах в несколько раз превышено предельно допустимое содержание в воздухе загрязняющих веществ. Наибольший вред экологии города Клин причиняет промышленность по производству химволокна, строительных материалов, стекловарения и энергетики. Самый большой вклад в загрязнение атмосферы города Воскресенска вносит «Воскресенские Минеральные удобрения», где производятся технический олеум и жидкий аммиак, серные и фосфорная и ортофосфорная кислоты, сульфоуголь, двуокись углерода, аммофос и изделия из полиэтилена. В итоге воздух запыляется и загрязняется газами, содержащими фтор и его соединения, фосфорную кислоту, соли азотной кислоты, углеводород, фтористого водорода, аммиак, соединения хлора, диоксид азота, мышьяк ртуть, и прочие токсичные вещества, плохо влияющие на дыхательную, костно − мышечную системы. Так же источником эмиссии вредных веществ в атмосферу вносит «Воскресенскцемент»− самый крупный завод по производству цемента в регионе, а также «Воскресенский кирпичный завод». В Коломне действует «Коломенский завод тяжелого станкостроения». Свою лепту вносят и «Коломенский завод» − единственный в России производитель современных магистральных пассажирских тепловозов, и «Коломенский завод ЖБИ». Предприятие «МЕТА 5» в Щелково занимается рециклингом свинцовых отходов. Другое загрязняющее предприятие подобного вида - «Щелковский завод вторичных драгоценных металлов» - самое крупное по переработке лома и отходов драгметаллов не только в МО, но и во всей России. «Катализаторный завод» - один из самых крупных производителей катализаторов в нашей стране, «Агрохимспецжир», производящий химматериалы для выделки меха и кожи, «Сплав» - предприятие по производству химреактивов и «Щелково Агрохим» - опять же, масштабное предприятие по производству химсредств защиты растений.

Непростая ситуация и у жителей микрорайона Щелково-4, расположенном рядом с аэродромом Чкаловский - отмечаются выбросы и пыль находящегося на аэродромной территории цементного завода. Свою немалую лепту в загрязнение атмосферы города вносят металлургический завод, завод ЖБК «Валента Фармацевтика». Уровень загрязнения воздуха бензапиреном в Щелково превышает норму почти в 5 раз. Самым загрязняющим в Мытищах являются производство искусственных волокон, «Метровагонмаш», «Электромеханический завод», «Перловский» опытный завод экспериментального энергетического оборудования». Есть здесь и производство, связанное с изготовлением пластмассы – «Стройпластмасс-еврookно». Экологию Сергиева Посада «омрачают» «Скоропусковский оргсинтез» – химзавод по производству реагентов для нефтедобычи, препаратов и химикатов и местный завод ЖБИ. Район также является одним из лидеров Подмосковья по выбросам сернистого ангидрида. Самое «грязное» производство Орехово-Зуево – завод пластмассовых изделий «Карболит», производящий фенолоформальдегидные смолы, технический формалин, лаки, слоистые пластики. Главное загрязняющее предприятие Балашихи − местный литейно-механический завод, отечественный лидер в производстве фасонных отливок из титановых, магниевых и алюминиевых сплавов. В Электростали немало предприятий, которые можно отнести к «грязным». Среди них «Машиностроительный завод» – самый крупный производитель топлива для атомных реакторов. Его «соперники» – «Металлургический завод «Электросталь» и «Электростальский завод тяжелого машиностроения», выпускающий металлургическое и горно-обогатительное оборудование. «Электростальский химико-механический завод», разрабатывающее и изготавливающее фильтрующие средства защиты от оружия массового поражения и химически опасных веществ. В Ногинске находится крупная Нефтебаза «Нефто-Сервис». Еще одним крупным загрязняющим предприятием является фабрика Глухово-ТЭКС, производящая хлороорганическую продукцию. А в поселке Старая Купавна Ногинского района расположены химико-фармацевтический комбинат «Акрихин» и завод «Химреактивкомплект». Егорьевск «славится» местным заводом асбестовых

технических изделий. Самыми грязными производствами Серпухова считаются завод Химволокна, «Конденсаторный завод», несущий потенциальную возможность заражения диоксинами и диоксиноподобными токсикантами, а также завод «Урса-Серпухов». Последнее предприятие является самым крупным в России производителем материалов для тепло- и звукоизоляции и, соответственно, источником формальдегида и бензаперена. Серьезными источниками выбросов являются также Кожевенный завод «Труд», завод «Металлист», производящий продукцию для авиакосмической и военной техники, ФГУП «75 Арсенал». В Клину находятся «Рекитт Бенкизер» − самое большое химпредприятие в России по производству бытовой химии, и «Грофиллекс СНГ» − крупное предприятие по производству изделий из поливинилхлорида (ПВХ). В Клинском районе расположены Троцеллен РУС и «Эй Джи СиФлэт Гласс Клин» − самый большой в России и в Европе завод по производству и химической обработке стекла. В Химках до 80% всех загрязнений атмосферы приходится на автотранспорт, проходящий по Ленинградскому шоссе.

В Люберцах атмосферный воздух загрязняет самый крупный в России мусоросжигательный завод и Люберецкая станция аэрации, куда долгие годы сливались жидкие отходы со всей Москвы. В атмосфере перечисленных городов Московской области регулярно отмечаются превышение содержания оксидов азота и углерода, различных соединений хлора, аммиака, бензапирена, формальдегида, диоксида азота, бензола, толуола и ксилола, диоксида азота и хлорида водорода, формальдегида, ртути.

В сточных водах городов Московской области количество вредных соединений (нефтепродукты, аммонийный азот, нефтепродукты) возрастает также в связи с большим числом производств. К чему это приводит на практике? Результатом является накопление перечисленных веществ в почве, их появление в грунтовых водах. Самое очевидное последствие - люди начинают чаще болеть, когда питаются пищей с зараженных полей и огородов. Повышается заболеваемость: в 3 раза - гриппом и ангиной, в 2 раза - конъюнктивитом, в 9 раз -

кожными заболеваниями, в 1,5 раза - бронхиальной астмой, в 1,5 раза - поражение костно-мышечной системы.

По данным многочисленных наблюдений, накопление в костях ряда тяжелых и токсичных металлов (цинк, медь, ртуть, кадмий, свинец, железо, марганец) приводит к усилению катаболических процессов, дезорганизации и разрушению микроархитектоники с истончением, деструкцией и рассасыванием костных пластинок, а также к индукции синтеза цитокинов, активирующих остеокластический процесс. Остеотоксическое действие пестицидов связывают с интенсификацией перекисного окисления липидов на фоне индукции в клетках костной ткани микросомального окисления. Избыточное поступление в организм алюминия, марганца, магния, приводит к нарушению эпихондрального остеогенеза, формирования и роста костей, снижению содержания кальция в минеральной фазе внеклеточного матрикса костной ткани. В костной ткани, кроме того, свинец способен вытеснять кальций из гидроксиапатита, изменять соотношение кальция и фосфора, снижая прочность кости, нарушать процессы формирования, метаболизма и минерализации. Избыточное поступление молибдена приводит к нарушению в костной ткани обмена фосфора и меди, снижению роста и минерализации костей Дихлорэтан - компонент в воздухе цехов по производству полихлорвиниловой продукции, широко используется в химической промышленности, фармацевтическом производстве и других отраслях. Доказано, что при подострой интоксикации дихлорэтаном в плазме крови наблюдается дозозависимое снижение уровня кальция и уменьшение содержания фосфора и магния. Стимуляция функции остеокластов, снижение экскреции кальция с мочой характеризуют увеличение поступления магния, в то время как его недостаток сопровождается ухудшением абсорбции кальция в кишечнике, развитием гипокальцемии, дисбалансом ремоделирования и развитием остеопенического синдрома [59, 103]. Тропными свойствами по отношению к костной ткани обладают стронций и свинец. Они встраиваются в кристаллическую решетку гидроксиапатита. В физиологических условиях стронций участвует в формировании костной ткани, однако в избытке ингибирует остеогенез,

накапливается в минеральной фазе костной ткани, нарушая фосфорно-кальциевые соотношения в гидроксиапатите, и вызывает развитие так называемого «стронциевого рахита». Под влиянием свинца происходит нарушение внутрикостного кровообращения (в клетках эндотелия, в периваскулярных клетках возникают дистрофические изменения), дифференциации и функциональной активности остеобластов [59, 123, 167, 173].

Высокой токсичностью обладают ртуть и кадмий. Накопление кадмия способствует интенсификации свободнорадикальных процессов, нарушая обмен кальция, ингибирует пролиферацию и созревание клеток остеобластического ряда, поражает функцию почек, тормозит образование кальцитриола. Ртуть в тканях блокирует функциональные группы биополимеров (фосфатные, сульфгидрильные, карбоксильные), ингибирует процессы биосинтеза нуклеиновых кислот и белка, тормозит активность ферментов энергетического метаболизма, детоксикации, гидролиза [163, 178, 130]. Накопление в костной ткани железа и меди активирует свободнорадикальные процессы, стимулирует функции остеокластов с усилением резорбции.

Негативное влияние химических факторов производственной среды на костную ткань происходит на фоне действия общеизвестных факторов риска ОС, которые приводят к суммации отрицательных эффектов на процессы ремоделирования. Наличие значительного количества факторов развития остеопении и остеопороза определяет необходимость подхода к этой актуальной проблеме как к системному биологическому явлению. С другой стороны, требуют углубленного исследования и обобщения механизмов действия различных химических и других факторов в конкретных условиях производства для обоснования и разработки целенаправленных профилактических мероприятий среди работающих в определенных отраслях промышленности. Вредные условия труда являются причиной профессиональной патологии, фактором развития и прогрессирования различных заболеваний, нарушая здоровье в отдаленном постконтактном периоде [124, 126]. Из всего выше сказанного можно сделать

заключение, что негативное влияние вредных факторов не только на экологию, но и на костный метаболизм у пациенток с хирургической менопаузой.

В этой связи в целях профилактики развития остеопенического синдрома под действием химических факторов риска важное значение приобретает обеспечение поступления в организм сотрудников этих предприятий оптимального количества кальция, витамина D. Всем пациенткам, проходившим обследование с применением УЗ-денситометрии, и выявленным остеопеническим синдромом, в схемы профилактики и лечения включены препараты кальция (1000мг в сутки) и витамина D (2000МЕ).

3.2. Клинический и лабораторный анализ пациенток с хирургической менопаузой

На втором этапе нами было проведено проспективное исследование, в которое было включено 100 женщин с хирургической менопаузой в возрасте от 40 до 55 лет. Длительность хирургической менопаузы составила от 12 месяцев до 6 лет (средняя длительность 3,5±1,54). Оперативные вмешательства в объеме пангистерэктомии или двусторонней овариоэктомии у пациенток были выполнены по поводу гормонально-зависимых заболеваний: миома матки, аденомиоз, доброкачественные кисты яичников, рецидивирующая патология эндометрия и сочетания данных патологий.

Общая характеристика исследуемых клинических групп представлена в таблице 4, рис.7.

Таблица 4 - Общая клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Параметры	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=42)
Возраст (лет)	53±0,2	54,1±0,4
Вес (кг)	69,7±1,3*	76,9±1,1
Рост (см)	164,29±13,1*	166,7±13,2
ИМТ (кг/м^2)	25,6±4,9*	27,6±2,1

*Примечание: * - различия с контрольной группой достоверны (p<0,001).*

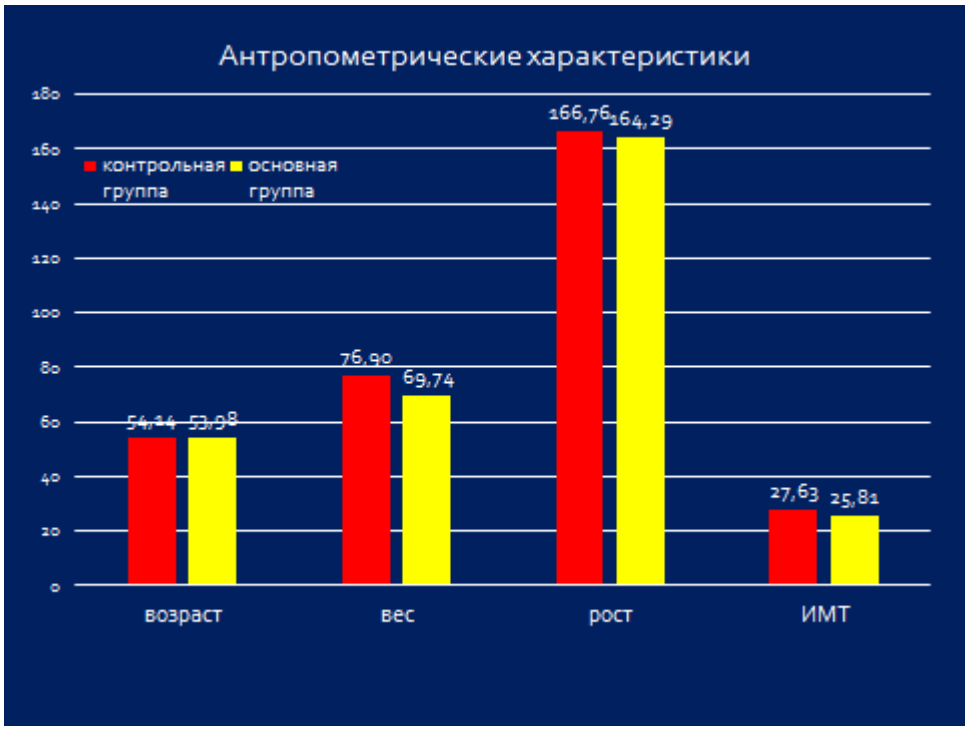


Рисунок 7. Антропометрические показатели исследуемых групп

Мы уточнили отягощенный анамнез пациенток различного рода заболеваниями. Выявлено, что у 72 (72 %) женщин имелись экстрагенитальные заболевания. Перенесенные в прошлом болезни были крайне разнообразны и не относились к категории противопоказаний к применению МГТ. Структура и частота их встречаемости представлены в рис.8, таблице 5.

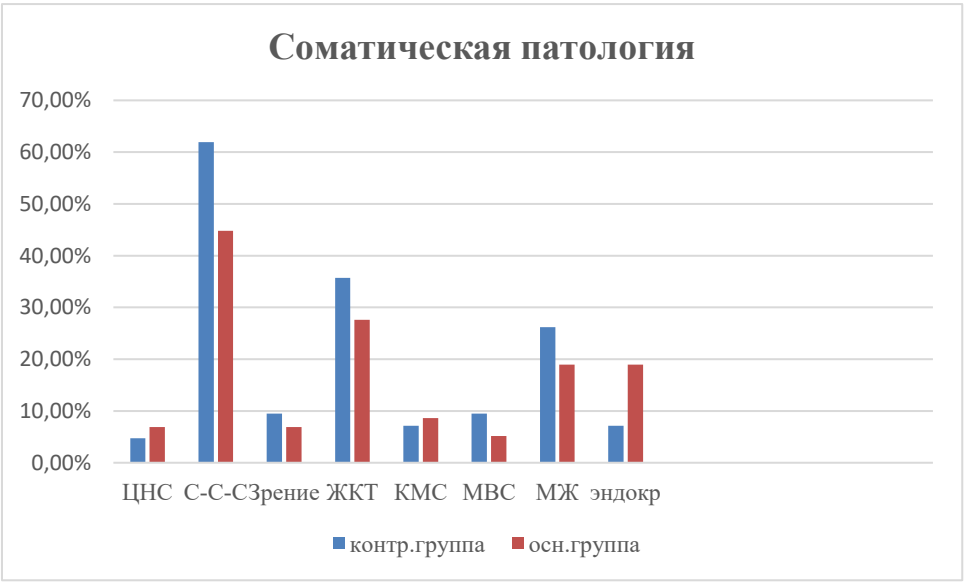


Рисунок 8 .Соматическая патология у обследуемых групп пациенток

Таблица 5 - Структура экстрагенитальных заболеваний у обследованных больных

Экстрагенитальные заболевания	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=42)
	%	%
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	27,59*	35,71*
Хронический пиелонефрит	5,17	9,52
Артроз-артриты, остеохондроз позвоночника	8,62	7,14
Аллергические заболевания	1,72	0
Сердечно - сосудистые заболевания	44,83*	61,90*
ЦНС	6,9	4,76
Патология зрения	6,9	9,52
Патология молочной железы (ФКМ)	18,97	26,19
Патология эндокринных желез (компенсированная)	18,97*	7,14*

*Примечание: * - различия с контрольной группой достоверны (p<0,05).*

Из перенесенных заболеваний, являющихся факторами риска развития ОС, обращали на себя внимание заболевания желудочно-кишечного тракта (хронические гастриты, колиты, холециститы, панкреатиты), они имели место у пациенток основной группы 27,6 % женщин и у 35,7% лиц группы контроля. При сборе анамнеза, со слов пациенток, все заболевания были в ремиссии более 5 лет. В работе не выявлено статистически значимого различия между пациентками основной и контрольной группы по заболеваниям суставов (артрозо-артриты, остеохондроз позвоночника).

Высокий процент встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний был в основной и контрольной группах (44,83% и 61,9% соответственно). Частота остальных заболеваний в значительной степени по группам не различалась. Варикозное расширение вен голени не сопровождалось тромбофлебитами, изменениями коагулограммы и не являлось противопоказанием к назначению МГТ. К аллергическим проявлениям относились пищевая аллергия, сезонный ринит.

3.2.1. Уровень мРНК отдельных рецепторов стероидных гормонов и витамина D в мононуклеарах крови пациенток с хирургической менопаузой и эффективность терапии

При проведении сравнительного анализа уровня экспрессии генов ядерных рецепторов витамина D (VDR), мембранных (mER) и ядерных (ER_α и ER_β) рецепторов эстрадиола и мембранных (mPR и PGRMC-1) и ядерных (PRA и PRB) рецепторов прогестерона в МНФК у пациенток с остеопорозом, выявлено изменение уровня экспрессии только трех параметров – рецепторов витамина D, эстрадиола – ER_α и прогестерона – PR-A (рис.9).

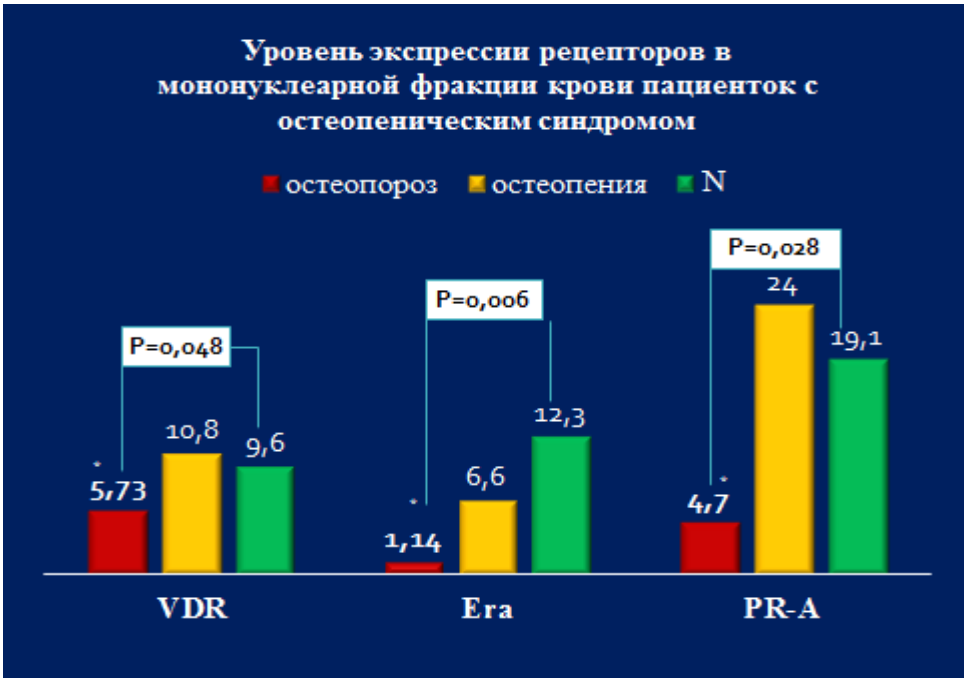


Рисунок 9. Уровень экспрессии рецепторов в МНФ крови у пациенток

Примечание: VDR - рецептор витамина D, ER_α – ядерный рецептор эстрадиола, PR-A ядерный рецептор прогестерона.

У пациенток с остеопенией отмечена большая вариабельность уровней mRNA рецепторов эстрадиола, прогестерона и витамина D в мононуклеарах периферической крови. Экспрессия рецепторов витамина D, эстрадиола ER_{α} и прогестерона PR-B в МНФК у пациенток с остеопорозом оказались статистически значимо ниже по сравнению с аналогичными параметрами пациенток группы контроля в 11, 30 и 7 раз, соответственно ($p \leq 0,05$). Наибольшие различия выявлены в значениях мРНК рецептора эстрадиола типа альфа.

Прогестерон через собственные ядерные рецепторы оказывает ингибирующее действие на функции моноцитов и макрофагов, в частности, угнетая синтез оксида азота, ФНО-альфа, TLR4 и TLR9-индуцированную выработку IL-6, экспрессию TLR4, FcγR и активацию NF-kappaB [13, 14]. Эстрогены, в свою очередь, сдвигают дифференцировку клеток Т-клеток от Th-1 к Th-2 и ингибируют продукцию провоспалительных цитокинов [15]. Через ERα эстрадиол уменьшает количество пре-В-клеток, влияя на дифференцировку, пролиферацию и выживаемость ранних пре-В-прекурсоров [16]. При этом, эстроген стимулирует иммуноглобулин-секретирующую активность В-клеток в МНФК. Остеопротективное действие эстрадиола опосредовано и прямой защитой остеобластов от апоптоза [11]. В целом, действие половых гормонов может быть расценено как противовоспалительное и дефицит экспрессии стероидных рецепторов в МНФК у пациенток с более выраженными проявлениями остеопенического синдрома свидетельствует о прямом участии половых стероидов и их рецепторов в патогенезе менопаузального остеопороза.

В свою очередь, рецептор витамина D (VDR), который является ядерным лиганд-зависимым фактором транскрипции, в комплексе с витамином D, 1,25 $(OH)2\ D_3$, регулирует экспрессию более 900 генов, участвующих в широком спектре физиологических процессов. В частности, установлено, что экспрессия и активность VDR играют важную роль в развитии, дифференцировке и функционировании иммуннокомпетентных клеток [17]. Недостаточная чувствительность клеток-мишеней (мононуклеаров) к витамину D может пагубно сказаться на иммунном гомеостазе с доминированием процессов воспаления.

Таким образом, выявленное нарушение рецептивности иммунокомпетентных клеток крови у пациенток с хирургической менопаузой и остеопорозом по отношению к прогестерону (рецептор типа A), эстрадиолу (ERα) и витамину D (VDR) в мононуклеарных клетках периферической крови может отражать ранние этапы развития заболевания. С другой стороны, очевидным становится положительный эффект именно эстрогенного компонента менопаузальной гормональной терапии, который отвечает за индукцию рецепторов собственных и рецепторов прогестерона. В отношении рецепторов витамина D перспективным и патогенетически обоснованным будет использование индукторов этих рецепторов. Дальнейшие углубленные исследования транскриптома МНФК необходимы для разработки алгоритмов ранней диагностики и профилактики нарушения костно-минерального обмена у пациенток с утратой функции яичников. Такие исследования не только пополнят наши знания о начальных стадиях остеокластогенеза, но также откроют пути для использования новых дополнительных биомаркеров и / или лекарственных мишеней для улучшения ведения пациентов с ПМО.

Хирургическая менопауза характеризуется проявлением остеопенического синдрома разной степени выраженности – от остеопении до остеопороза. При этом, у пациенток с тяжелой формой остеопенического синдрома (остеопороз) выявлено снижение экспрессии рецепторов к VDR, ERальфа и PR-A в МНФК в 11, 30 и 7 раз, соответственно ($p \leq 0,05$), что может быть расценено как одно из ранних звеньев патогенеза нарушения метаболизма костной ткани, вызванного дефицитом половых стероидов.

Результаты анализа эффективности 12-месячной терапии остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой оценивали по суррогатному маркеру – МПКТ (рис. 10). Прирост МПКТ до 3-4% в год – расценивали как отсутствие отрицательной динамики, более 4% в год – положительная динамика. Частичный эффект – положительная динамика в одной из трех точек контроля (шейка бедра, трохантер, область Варда).

.

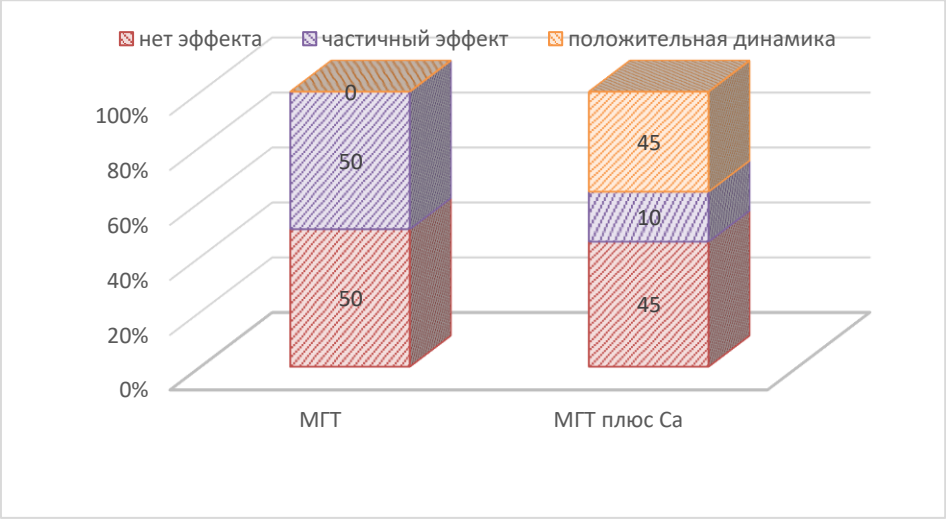


Рисунок 10. Влияние варианта терапии на изменение МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой

Примечание: МГТ – менопаузальная гормональная терапия, «МГТ плюс Са» = МГТ плюс препараты витамина D и кальция; положительная динамика - прирост МПКТ более 4% в первый год терапии, частичный эффект – положительная динамика в одной из трех точек контроля МПКТ (шейка бедра, трохантер, область Варда).

Более выраженный эффект МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D по сравнению с изолированной МГТ на МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой (45% vs 0% пациенток с положительной динамикой МПКТ, $p \leq 0{,}0001$) может быть связан как с более низким исходным уровнем МПКТ (остеопенический синдром на фоне гиповитаминоза D) у этих пациенток, так и с противовоспалительным и остеопротекторным эффектом витамина D. Из представленных на данных видно, что даже адекватно подобранная терапевтическая схема эффективна только в 50 % случаев, что совпадает с литературными данными [4, 6, 7].

Большое число «не отвечающих» на терапию пациенток в обеих группах (1 и 2) позволило нам провести сравнительный анализ уровня экспрессии молекул-мишеней лекарственной терапии в МНФК до начала лечения (рис. 11).

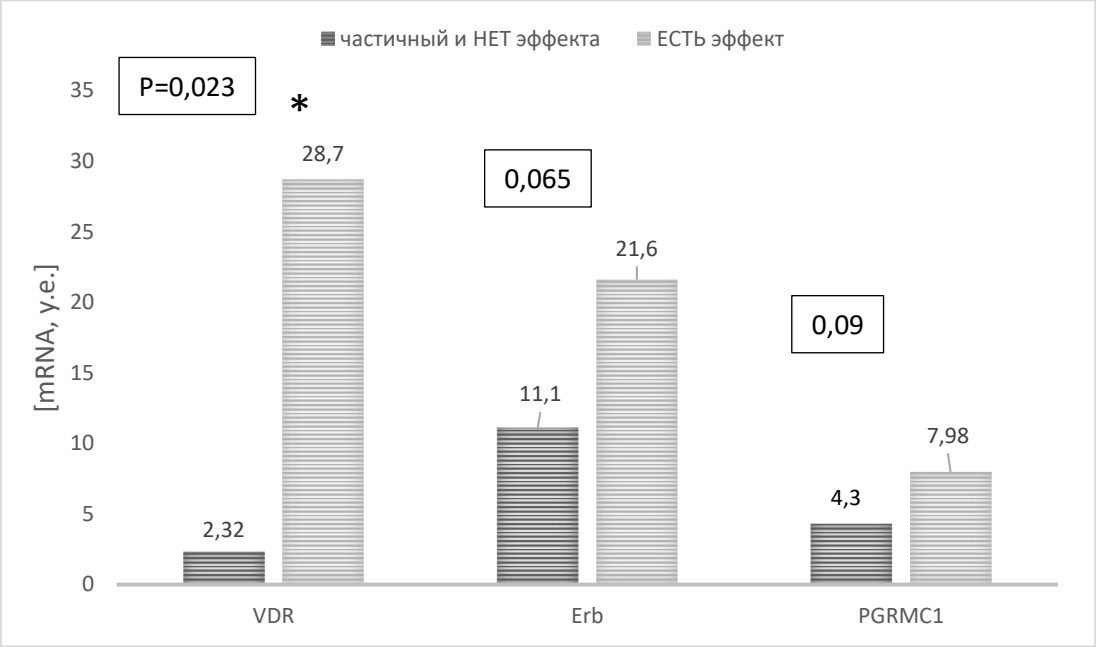


Рисунок 11. Уровень мРНК отдельных рецепторов стероидных гормонов и витамина D в мононуклеарах крови пациенток с хирургической менопаузой и эффективность терапии

Примечание: VDR - рецептор витамина D, ER_{β} - ядерный рецептор эстрадиола типа бета, PGRMC-1 - мембранный рецептор прогестерона.

Оказалось, что эффективность медикаментозной коррекции (изолированной МГТ и МГТ на фоне витамина D и препаратов кальция) нарушений МПК у пациенток с хирургической менопаузой положительно ассоциирована с уровнем экспрессии рецепторов витамина D в мононуклеарах периферической крови (до начала лечения). Следовательно, уровень мРНК vitD может служить потенциальным маркером прогноза эффективности традиционных схем лечения остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой. Уровни экспрессии ядерного рецептора эстрадиола типа бета и мембранного рецептора прогестерона (PGRMC-1) в МНФК пациенток до начала лечения продемонстрировали тенденцию к повышению у женщин «отвечающих» на терапию. Ранее были предприняты попытки поиска маркеров прогноза эффективности применения отдельных вариантов терапии остеопороза. В частности, для рекомбинантного ПТГ таким маркером казалась гиперкальциурия [8]. Гиперкальциурия, которая часто встречается у пациентов с остеопорозом,

позволяет предсказать «не отвечающих» на 6 месячное лечение rPTH, и это помогает оптимизировать лечение конкретного пациента. Для традиционной схемы лечения менопаузального остеопороза (препараты МГТ, витамина D, кальция) таких молекулярных маркеров предложено ранее не было.

Следует отметить, что на фоне терапии обоих режимов МГТ произошла нормализация показателей кальций-фосфорного обмена, уровня паратгормона и витамина D. Таким образом, оба выбранных режима МГТ могут оказывать выраженный блокирующий эффект на костную резорбцию у женщин с хирургической менопаузой. МГТ переносилась пациентами хорошо, и после окончания периода наблюдения все женщины продолжили лечение, т.е. приемлемость терапии составила 100%.

В заключении можно сделать вывод, что уровень экспрессии рецептора витамина D в МНФ крови пациенток с хирургической менопаузой и ОС достоверно ниже ($p=0,023$) в группе женщин с отсутствием/недостаточным эффектом на 12-месячную терапию препаратами МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D. Так как этот показатель можно оценить до начала лечения МГТ, то его можно рассматривать как маркер прогноза эффективности классической терапии остеопенического синдрома. При отрицательном прогнозе целесообразно рассмотреть другие варианты антирезорбтивной терапии.

3.2.2. Состояние углеводного и липидного обменов у женщин с хирургической менопаузой

Все атерогенные фракции липопротеидов (ЛПОНП-ХС, ЛПНП-ХС) достоверно выше у женщин основной группы, по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). В основной группе значения печёночных трансаминаз (АСТ, АЛТ), билирубина, креатинина, мочевины были в пределах нормативных значений и незначительно превышали показатели контрольной группы (табл. 6, рис.12)

Таблица 6 - Основные биохимические показатели крови по группам

Показатели	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=42)
ОХС, ммоль/л	6,37±2,12*	5,98±1,19
ТГ, ммоль/л	2,8±3,5*	1,22±1,32
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,97±0,02*	1,1±0,02
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,2±1,7*	3,49±1,12
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,9±0,24*	0,55±0,14
КА	5,80±1,24*	4,43±0,29
АЛТ, Ед/л	37,4±2,1*	21,16±2,39
АСТ, Ед/л	31,3±2,17*	19,13±1,82
Билирубин, мкмоль/л	17,54±1,02	13,32±0,61
Креатинин, кмоль/л	109,75±13,86*	82,20±1,93
Мочевина, ммоль/л	7,2±2,07*	4,1±1,12
Глюкоза, ммоль/л	5,0±0,3*	4,91±0,41

*Примечание: * - различия с контрольной группой достоверны (p<0,001).*

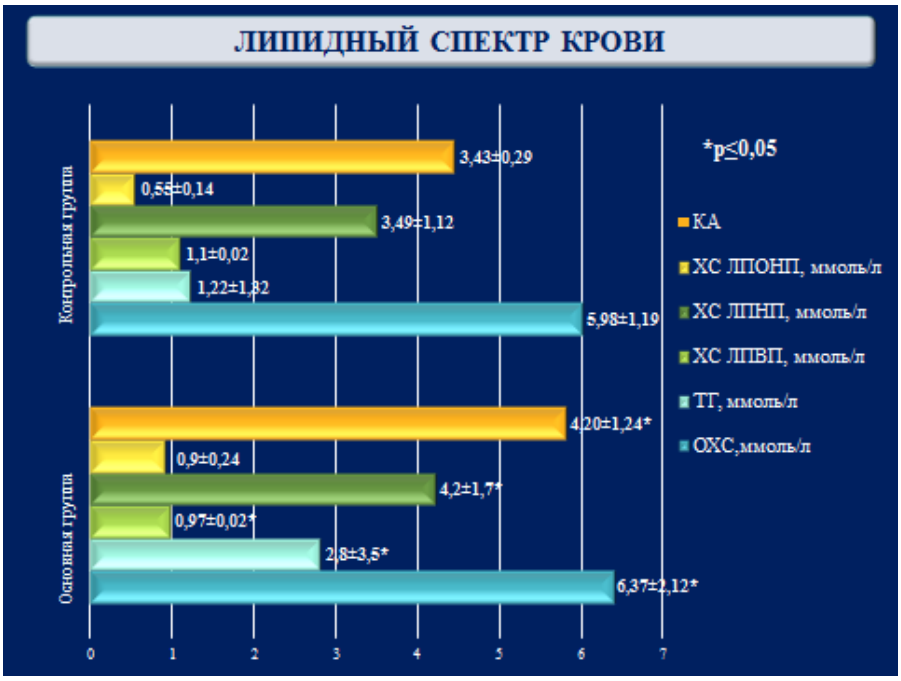


Рисунок 12. Липидный спектр в основной и контрольной группах

3.2.3. Показатели коагулограммы в обследуемых группах

При анализе результатов коагулограммы у женщин основной и контрольных группы пациенток не выявлены отклонения со стороны АЧТВ и концентрации фибриногена.

Показатели АЧТВ у женщин с остеопеническим синдромом в ПМ статистически не отличался от контрольной группы (30,6±1,6 сек и 31,1±1,4 сек соответственно). Все показатели коагулограммы были в пределах референсных значений, что позволило своевременно назначить МГТ (табл.7).

Таблица 7- Показатели коагулограммы у обследованных групп женщин

Показатель	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=42)
Фибриноген, г/л	3,37±1,04	3,12±0,94
ПТИ, %	90,5±12,0	90,0±19,5
АЧТВ, сек	30,6±1,6	31,1±1,4

ГЛАВА 4.
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ

4.1. Распространенность факторов риска остеопороза в исследуемых группах

Остеопенический синдром – гетерогенное заболевание с разнообразными причинами и факторами риска. Индивидуальный пик костной массы, который в норме достигается к 25-30 годам, зависит как от генетических причин, так и от таких ненаследственных факторов, как гормональный статус, физические нагрузки, несбалансированное питание, малоподвижный образ жизни, курение, чрезмерное употребление алкоголя и другие, которые, в свою очередь, являются факторы риска снижения костной массы тела.

На развитие ОС и его осложнений оказывают влияние факторы риска, которые можно представить следующим образом: модифицируемые (потенциально изменяемые, т.е. управляемые) и немодифицируемые (например, возраст, пол, наследственность).

Поскольку у женщин пик костной массы ниже и скорость ее снижения (особенно в ПМ) выше, ОП и сопутствующие этому переломы наблюдаются наиболее часто у женщин менопаузального возраста. В нашем исследовании обнаружено, что помимо перечисленных выше факторов на костную ткань, как уже известно, по данным зарубежных авторов [101,114], оказывает влияние и возраст наступления хирургической менопаузы.

На рисунке 13 представлена частота встречаемости остеопенического синдрома у пациенток обследуемых групп.

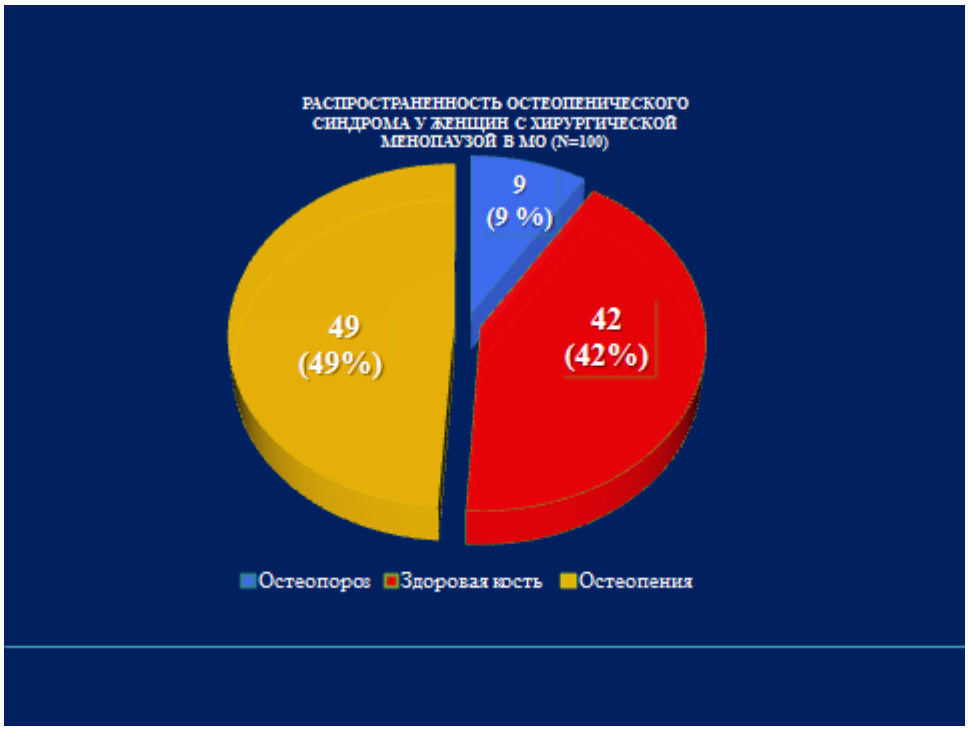


Рисунок 13. Распространенность остеопенического синдрома у женщин с хирургической менопаузой

При анализе факторов риска развития ОС выявлено, что у пациенток обеих групп с примерно одинаковой частотой встречались недостаточное потребление кальция, наличие ОП в семейном анамнезе. У женщин основной группы достоверно чаще встречалась низкая физическая активность, требующая мышечных усилий, переломы в анамнезе (таблица 8). Основной жалобой пациенток основной группы явились боль в крестце и поясничной области (37%), также отмечались боли в суставах (23%), чувство тяжести между лопатками (34%). У пациенток с ОС болевой синдром (по 4-х бальной системе) до начала лечения составил 2,53±0,31 баллов. Женщины основной группы отмечали трудности при подъеме по ступенькам, подъеме тяжестей. В группе контроля данных изменений в состоянии костно – мышечной системы не отмечено, все пациентки физически были активны. Учитывая все выше изложенное, можно сделать вывод, что особенностями течения ОС у пациенток с хирургической менопаузой являются – выраженное снижение двигательной и физической активности, наличие болевого синдрома.

Такие факторы риска развития ОС, как злоупотребление алкоголем и курение, прием глюкокортикоидов более 3 месяцев, у женщин, включенных в исследование не

встречались. Работали на производстве химических удобрений и имели хроническую интоксикацию агрессивными веществами, в обеих группах 14 (14%) женщин.

Таблица 8 - Распространенность факторов риска остеопороза в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=58)		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Предшествующие переломы при низком уровне травмы, в т. ч.:				
переломы луча в типичном месте	6	10,3*	4	9,5
переломы шейки бедра	1	1,7	0	0
Семейный анамнез ОП	15	25,9*	8	19,0
Ранняя (до 45 лет) менопауза	12	20,7*	5	11,9
Прием глюкокортикоидов более 3 мес.	-	-	-	-
Курение	-	-	-	-
Употребление алкоголя	-	-	-	-
Низкая физическая активность	48	82,7*	16	38,0
Недостаточное потребление кальция	53	91,4*	11	26,1

*Примечание: * - различия с контрольной группой достоверны (p<0,05).*

Основными клиническими проявлениями ОС и свидетельством его тяжести являются переломы костей, полученные при минимальной травме, т.е. с высоты падения собственного роста.

Периферические переломы в анамнезе различной локализации имели 10 (17,2%) женщин основной группы. Чаще встречались переломы лучевой кости. По данным таблицы 8 можно выделить следующие типичные переломы: лучевой кости, шейки бедренной кости у 7 (12%) женщин основной группы и у 4 (9,5%) женщин группы контроля.

Таким образом, у пациенток с ОП и остеопенией переломы костей встречались достоверно чаще ($p<0,05$), чем в группе с нормальной МПКТ. В нашем исследовании у женщин группы контроля преобладали в более высоких значениях сочетания факторов риска развития ОС по сравнению с группой контроля. Это подтверждает мнение о том, наличие 3 и более факторов рискаразвития ОС должно свидетельствовать в пользу проведения у пациентки с хирургической менопаузой ДРА.

Как уже известно, факторы риска и продолжительность дефицита эстрогенов оказывает влияние на костный метаболизм, ускоряя процессы резорбции костной ткани, что в итоге приводит к снижению костной массы.

В зависимости от степени менопаузальных расстройств и кальций – фосфорных изменений и изменений в показателях уровня витамина D пациентки основной группы (n=58) были разделены на 2 подгруппы: 1А подгруппа - 26 (45%) пациенток, которым назначена МГТ и 1В подгруппа – 32 (55%) пациентки, получающие МГТ в комбинации с препаратами кальция и витамином D.

4.2. Динамика ростовых показателей у обследуемых групп женщин

Клинически важным является факт снижение роста в течение жизни более 3 см. В нашем исследовании снижения роста у пациенток обеих групп не выявлено за период наблюдения в течение 1 года. При применении двух видов терапии в течение года у пациенток с хирургической менопаузой не привело к значимым изменениям массы тела, что доказывает - МГТ препятствует неблагоприятному гормонозависимому перераспределению жировой ткани.

4.3. Минеральная плотность кости, показатели костного метаболизма и кальций-фосфорного обмена у женщин с хирургической менопаузой

Результаты исследования биохимических показателей кальций-фосфорного обмена и маркеров костного метаболизма у женщин с хирургической менопаузой представлены в таблице 9

Таблица 9 - Показатели кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма по клиническим группам

Показатель	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=42)
Ca^{2+} в крови, моль/л	1,18±0,07*	1,29±0,03
Р в крови, ммоль/л	1,13±0,05*	1,28±0,04
Са в утренней моче, моль/л	0,72±0,04*	0,51±0,05
Р в утренней моче, моль/л	2,72±0,84	2,66±0,50
Са в суточной моче, моль/сутки	4,07±2,52	4,03±2,26
Р в суточной моче, моль/сутки	27,86±10,16	27,46±11,13
ОК, нг/мл	27,24±10,18	39,31±21,58
КЩФ, Ед/л	196,4±6,4*	228,3±7,5
Паратгормон, пг/мл	41,80±1,18	33,85±0,03
ДПИД	7,45±0,85	4,96±0,05

*Примечание: * - различия с контрольной группой достоверны (p<0,05)*

Как видно из данных таблицы 9, анализ состояния минерального обмена (уровень кальция и фосфора в крови, утренней моче,) показал, что в основной группе показатели обмена кальция достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (p<0,05), что может свидетельствовать о повышении скорости костной резорбции и отрицательном балансе кальция в организме.

До начала лечения у пациенток основной группы пациенток определялся достоверно высокий уровень ДПИД в моче (58%), характеризующий скорость резорбции костной ткани, по сравнению с группой контроля, что также свидетельствует о возрастании костной резорбции у женщин с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом. По данным рис. 14 уровень остеокальцина – маркера костеобразования в основной группе был выше по сравнению с группой контроля. Активность КЩФ в крови в основной группе статистически ниже по сравнению с группой контроля (p<0,05). В основной группе выявлена относительная гипокальциемия (48,4%), гипофосфатемия,

гиперкальциурия (56,2%), что представлено на рис.15. У женщин сравниваемых групп уровень паратгормона соответствовал показателям нормы, с незначительной тенденцией к повышению в основной группе (41,80±1,18 пг/мл и 33,85±0,03 пг/мл соответственно) (рис. 16).

Рисунок 14. Маркеры костеобразования

Рисунок 15. Показатели кальций–фосфорного обмена

Рисунок 16. Уровень паратгормона в крови основной и контрольной группах

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ МАССЫ ПО ГРУППАМ (N=100)

Сегмент скелета	Основная группа (N=58)			Контрольная группа (N=42)		
	BMD r/cm²	T(SD)	Z (%)	BMD r/cm²	T(SD)	Z (%)
L1-L4	1,17±0,16	-2,3±0,2*	97,8±14,6	0,94±0,18	1,6±0,3	86,6±15,7
Neck (шейка бедра)	0,95±0,10	-1,2±0,3*	99±10,7	0,87±0,12	1,3 ±0,2	98±12,3
Ward (область Варда)	0,77±0,12	-1,72±1,03*	93,3±14,8	0,67±0,13	1,17±0,9	91,6±15,9
Trochanter (трохантер)	0,829±0,15	-1,08±1,03*	101,9±12,9	0,681±0,11	1,15±1,2	92,1±15,1

Рисунок 17. МПК у женщин основной (остеопенический синдром) и контрольной (нормальные показатели МПКТ)

*Примечание: * - различия достоверны (p<0,05).*

Как видно из рисунка 17 значимые снижения МПКТ отмечались в позвоночнике (-2,3SD) и в шейке бедра (-1,72SD) в основной группе по сравнению с группой контроля (1,6SD и 1,17SD соответственно).

4.4. Содержание витамина D и рецепторов витамина D у женщин с хирургической менопаузой

Проведены многочисленные отечественные и зарубежные крупномасштабные многоцентровые исследования по оценке влияния витамина D на организм человека, распространенности дефицита витамина D в различных этнических и возрастных группах, в ходе которых авторами выявлена взаимосвязь между остеопеническим синдромом [138].

В связи с чем, принято решение рассмотреть в нашем исследовании ассоциации витамина D, МНФК и остеопеническим синдромом у пациенток с хирургической менопаузой. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови является лучшим индикатором для мониторинга статуса витамина D [191]. При определении витамина D у женщин основной группы выявлено значимое снижение содержания 25(OH)D в крови относительно группы контроля.

В 1А подгруппе у 44,8% пациенток выявлен нормальный уровень показателя 35±0,4, в 1В подгруппе у 55,2% больных обнаружен недостаток 25(OH)vitD 20,3±0,2нмоль/л (при норме от 30 до 80 нмоль/л) выявлен у 27 пациенток (84%), дефицит 25(OH)vitD у 5 пациенток (16%) – 10±0,2нмоль/л. Во 2 группе зарегистрированы нормальные показатели 25(OH)vitD (31±0,3нмоль/л.) (рис.18).

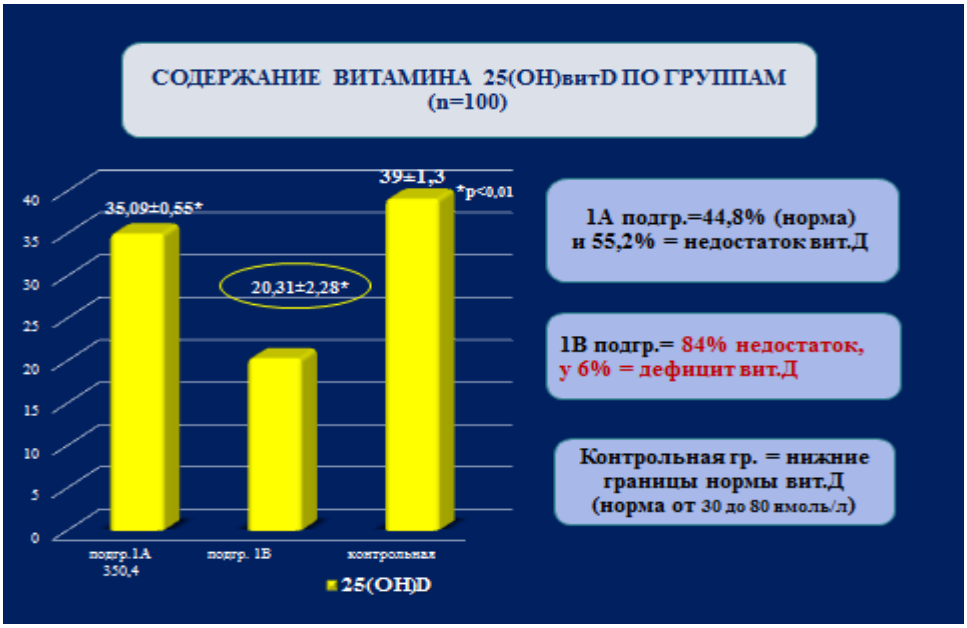


Рисунок 18. Содержание витамина D в крови

Экспрессия рецепторов витамина D в МНФ периферической крови у пациенток с остеопорозом (n=9) оказались значительно ниже по сравнению с группой контроля (рис.19).

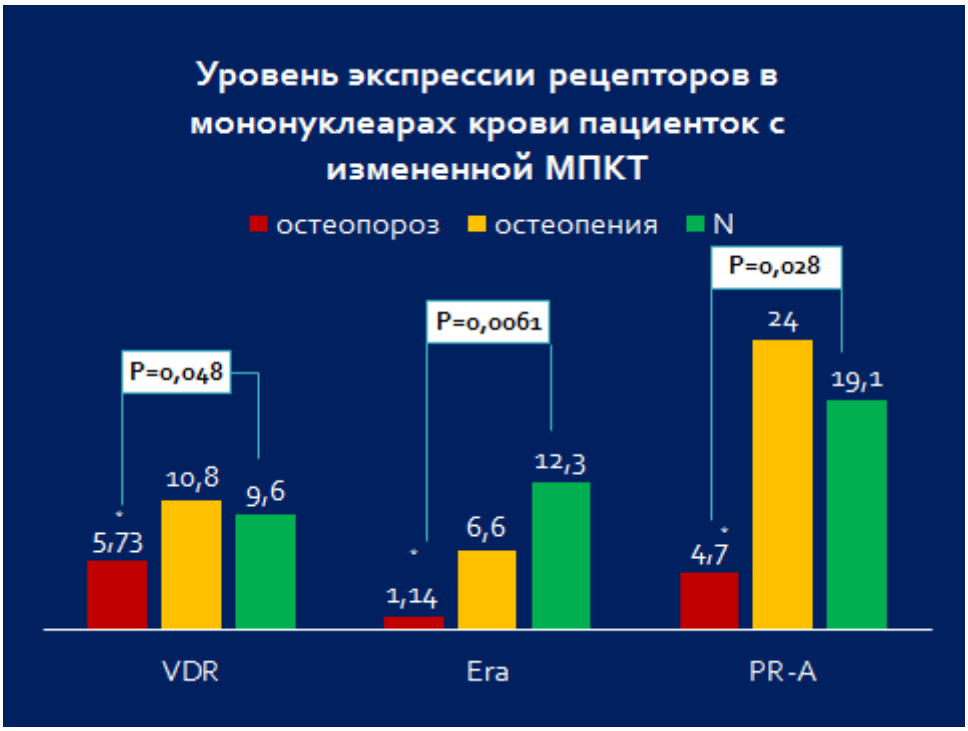


Рисунок 19. Уровень экспрессии рецепторов в МНФ

У пациенток со сниженной МПКТ корреляционный анализ выявил положительную связь уровня витамина D с Т-критерием (r=0,461; p=0,014).

Таким образом, длительно существующие низкие уровни витамина D могут приводить к субоптимальной абсорбции кальция в кишечнике, с повышением мобилизации кальция из костей, снижением МПКТ и развитием ОС, увеличения частоты падений. У пациенток с остеопорозом выявлено снижение экспрессии рецепторов к витамину D, что доказывает необходимость данной группы пациенток использовать препараты витамина D в лечебных дозах, согласно международным рекомендациям.

4.5. Ассоциации показателей липидного спектра крови с минеральной плотностью кости

Результаты научных исследований последних лет убедительно свидетельствуют о том, что участвующие в развитии гиперлипидемии ХС ЛПНП потенциально могут стимулировать вызываемую остеокластами резорбцию костной ткани и развитие ОС [156,119], а связь липопротеидов с МПКТ на генетическом уровне [123,149,178] и влияние ХС ЛПВП на участие окисленных ХС ЛПНП в костном обмене, возможно, позволит использовать липопротеиды как самостоятельные маркеры риска развития ОС.

При оценке связи показателей липидного профиля с костной массой установлено, что ОХС обратно, а ТГ прямо пропорционально коррелировали с МПКТ в проксимальном отделе бедра, тогда как уровень ХС ЛПВП показал достоверную отрицательную связь с МПКТ не только в проксимальном отделе бедра, но и в поясничном отделе позвоночника (таблица 10), что уже было отмечено в ранее проведенных исследованиях в этой области [149,178,12].

Таблица 10 - Коэффициенты корреляции между МПК и показателями липидного профиля (n=100)

Параметры	ОХС	ХС ЛПВП	ТГ
МПК прокс. отд. бедра	-0,28*	-0,39***	0,21*
МПК шейки бедра	--	-0,36	--
МПК $L_1 – L_4$	--	-0,27**	--

*Примечание: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.*

Таким образом, была обнаружена слабая отрицательная связь МПКТ проксимального отдела бедра с ОХС и положительная связь с ТГ, тогда как между ХС ЛПВП и МПКТ во всех измеренных отделах скелета была обнаружена парадоксальная отрицательная связь, которая в регрессионном анализе сохранилась только с МПКТ шейки бедра.

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что атерогенные изменения в липидном спектре крови у женщин с хирургической менопаузой могут также являться одним из факторов риска формирования костно – метаболических нарушений.

4.6. Частота остеопенического синдрома в обследуемых группах.

Поскольку диагностика ОС основывается на измерении МПКТ, которая отражает содержание костного минерала и является эквивалентом костной массы, для исследования ассоциаций состояния кости с разными показателями используется показатель МПКТ (г/см^2), а не количество костного минерала в граммах.

По результатам ДРА и показателям костного обмена крови в нашем исследовании было выявлено, что в основной группе женщин, страдающих остеопеническим синдромом: у 49% определялась остеопения и 9% обнаружен ОП (рис. 20).

Рисунок 20. Распространенность остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой

У обследованных женщин более низкие значения МПКТ встречались в поясничном отделе позвоночника и зачастую определяли диагноз остеопении или ОП (табл. 11).

Таблица 11- Средние значения МПКТ в исследованных участках скелета при разном состоянии костной ткани

Параметры		МПКТ норма (n=42)	Остеопения (n=49)	Остеопороз (n=9)
L_1-L_4	Абс. г/см^2	1,04±0,07	0,88±0,06	0,72±0,06
	Т-крит, SD	-0,029±0,65	-1,4±0,56	-2,9±0,58
Шейка бедра	Абс. г/см^2	0,87±0,09	0,729±0,07	0,659±0,09
	Т-крит, SD	0,24±0,79	-1,07±0,69	-1,7±0,83
Проксимальный отдел бедра	Абс. г/см^2	1,05±0,09	0,88±0,1	0,78±0,08
	Т-крит, SD	0,9±0,79	-0,46±0,83	-1,3±0,68

4.7. Модель FRAX для оценки риска возникновения остеопоротических переломов у женщин с хирургической менопаузой

Калькулятор FRAX представляет собой метод прогнозирования вероятности остеопоротических переломов (в ближайшие 10 лет) на основе оценки клинических факторов риска с учетом или без учета МПКТ. Результатом подсчета риска по FRAX являются две цифры: 10-летний абсолютный риск развития основных остеопоротических переломов: проксимального отдела бедра, плеча и позвоночника, и 10-летний абсолютный риск возникновения перелома проксимального отдела бедра. Дальнейшая тактика врача определяется на основании номограммы FRAX.

В соответствии с поставленной задачей было обследовано 100 женщин с хирургической менопаузой, обратившихся на прием в отделение гинекологической эндокринологии. У всех определяли 10-летний абсолютный риск развития остеопоротических переломов любой локализации и отдельно риск возникновения переломов шейки бедра.

Использовали российский вариант прогностической модели FRAX [53].

Перед проведением исследования исключались случаи вторичного ОП и прием глюкокортикостероидов.

У большинства обследованных пациенток выявлены основные факторы риска развития ОП: переломы в анамнезе − у 15 (15%), отягощенная наследственность − у 23 (23%), (табл. 12).

Таблица 12 - Факторы риска развития остеопороза у обследованных женщин

Факторы риска остеопороза	Общее число пациентов (n=100)	
	абс.	%
Предшествующие переломы	15	15
Семейный анамнез ОП	23	23

В целом распространенность факторов риска развития ОС в исследуемых группах являлась типичной для этого контингента пациенток.

Данные таблицы 13 и рисунков 21,22 свидетельствуют о том, что 10-летняя вероятность развития переломов, как общая (11,1% и 5,9% соответственно), так переломов шейки бедра(4,1% и 1,3% соответственно), достоверно выше у пациенток с остеопеническим синдромом по сравнению с женщинами с нормальными показателями МПКТ.

Таблица 13 - Оценка вероятности возникновения переломов по FRAX у женщин основной группы и группы контроля

Локализация переломов	Вероятность переломов в ближайшие 10 лет, баллы	
	Контрольная группа (n=42)	Основная группа (n=58)
Любая (FRAX_major)	5,9 ± 0,3*	11,1 ±0,6*
Шейка бедра	1,3 ±0,1*	4,1 ±0,5*

*Примечание: * - различия с контрольной группой достоверны (p<0,05).*

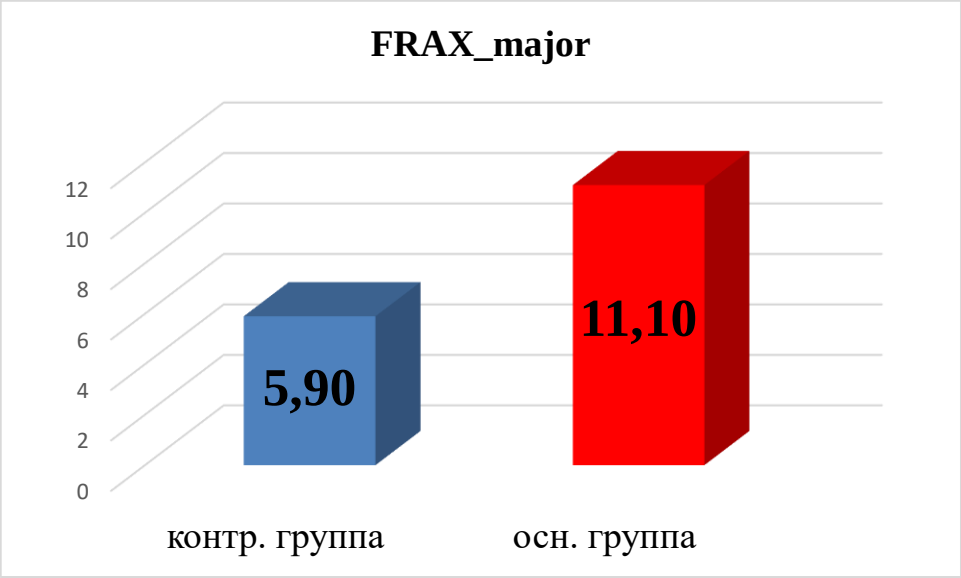


Рисунок 21. Индекс FRAX major

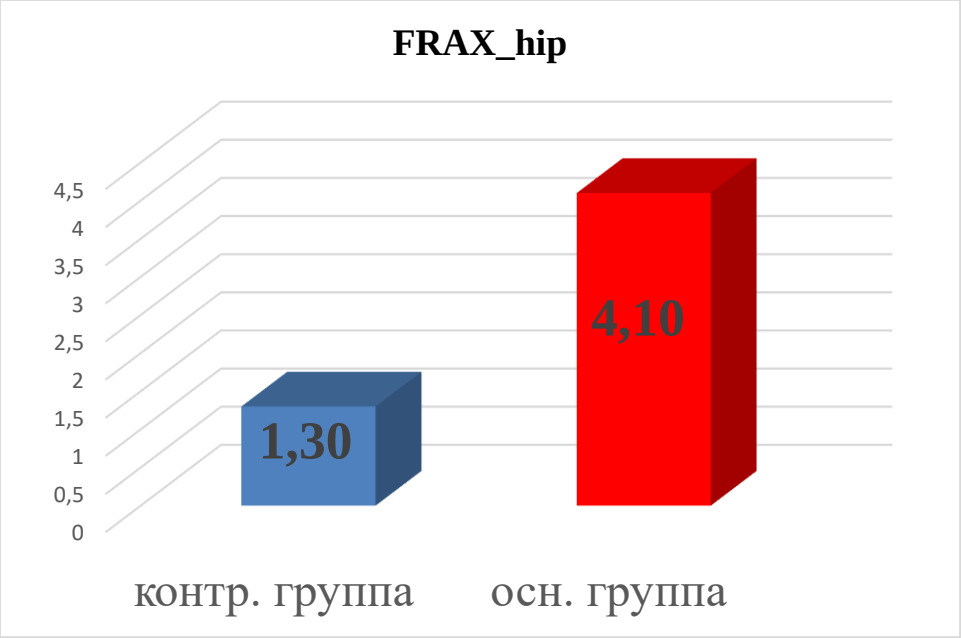


Рисунок 22. Индекс FRAX hip

ГЛАВА 5.
МЕНОПАУЗАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОК С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ

5.1. Особенности течения менопаузального синдрома при хирургической менопаузе.

Учитывая полученные результаты, представляет несомненный интерес подробного изучения менопаузального синдрома у пациенток с хирургической менопаузой.

Социально-биологическая характеристика обследованных пациенток показала: 86 (86%) женщины состояли в браке, свои материально-бытовые условия оценивали, как хорошие 96 (96%) и удовлетворительные – 4 (4%) пациентки. Профессиональные вредности встречались у 18 (18%) женщин (работа на химических предприятиях).

В обеих группах обследованных женщин была проведена оценка состояния гормонозависимых органов. У 83 (83%) обследованных женщин имели нормальную, соответствующую возрасту маммографическую картину жировой инволюции (BI-RADS 1,2), у 3 (3%) из них имелись мелкие кисты до 1см, у 14 (14,0%) выявлено наличие локального фиброза.

Нами была изучена степень тяжести МС с помощью шкалы Грина у женщин с остеопеническим синдромом (основная группа) и у пациенток с нормальными показателями МПКТ (группа контроля).

Установлено, что у пациенток основной группы преобладали тяжелая у 24 (27,5%) и среднетяжелая у 39 (44,5%) лиц степени тяжести МС, тогда как у пациенток контрольной группы такие формы МС встречались 1,5-2 раза реже – 11 (14,2%) и 28 (36,2%) соответственно (рисунок 23).

Были выявлены достоверные различия по среднему баллу, оцененному по шкале Грина. Так, средний балл у женщин в основной группе составил 23,0±1,05, тогда как у женщин группы контроля – 19,53±0,86 ($p<0,01$).

Нами был проведен расширенный анализ полученных результатов по четырем основным разделам шкалы Грина. При сравнении полученных баллов по данным разделам в группах в целом, было выявлено, что у женщин с остеопеническим синдромом соматические симптомы (мышечные и суставные боли, концентрация памяти, головные боли, затрудненное дыхание) значительно более выражены, чем у женщин в группе контроля (7,56±0,44 и 4,76±0,34 соответственно) ($p \leq 0,01$). Также были отмечены различия по разделу «депрессия» (5,38±0,33 и 4,54±0,30 соответственно) ($p \leq 0,01$). По остальным разделам достоверных различий не выявлено.

Проведенный углубленный посимптомный анализ менопаузальных расстройств между двумя группами обследуемых женщин, представлен на рисунке 23 и подтверждает, что степень выраженности менопаузальных расстройств протекает в более тяжелых формах у лиц основной группы. Естественно, что все описанные факторы в совокупности с тяжелым эмоциональным стрессом влекут за собой снижение либидо.

Подводя итог выше изложенному, можно заключить, что к особенностям клинического течения МС у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом является превалирование тяжелых и среднетяжелых форм над легкими с преобладанием в клинической картине соматических симптомов и депрессии.

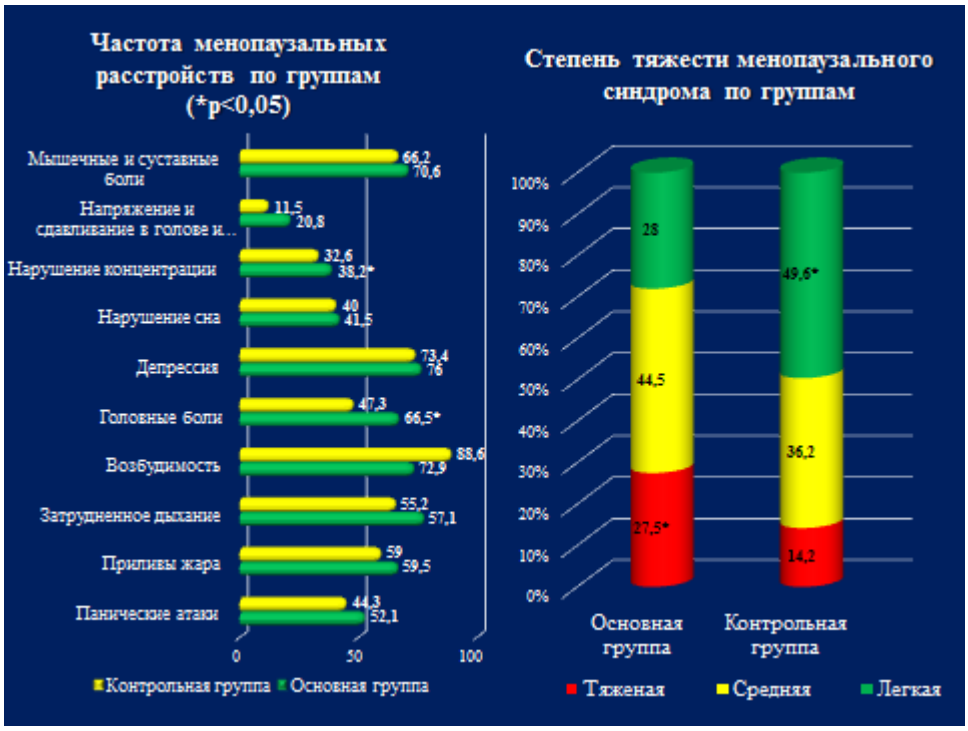


Рисунок 23. Частота менопаузальных расстройств по группам

5.2. Генитоуринарный синдром у женщин с хирургической менопаузой

В отличие от вазомоторных симптомов, которые проходят со временем, симптомы генитоуринарного синдрома, с длительностью менопаузы усугубляются [179]. Вульвовагинальные симптомы могут влиять на аспекты жизни женщин за пределами физического здоровья и субъективных ощущений [180, 168, 54].

Согласно новой терминологии, принятой в 2014 году Международным обществом по изучению женского сексуального здоровья и Североамериканским обществом по менопаузе, генитоуринарный синдром – это совокупность симптомов и признаков, связанных со снижением уровня эстрогенов и других половых стероидов, приводящих к изменению трофики половых губ, клитора, преддверия, влагалища, уретры и мочевого пузыря [94].

Учитывая актуальность данной проблемы, для нас представилась возможность изучить течение и степень тяжести генитоуринарного синдрома у женщин, с хирургической менопаузой.

Распределение жалоб пациенток в двух группах представлено в таблице 14.

Таблица 14 - Симптомы вульвовагинальной атрофии у женщин по клиническим группам

Симптомы	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=42)
Жжение во влагалище и наружных половых органах	36 (62%)	26 (61,9%)
Боль во влагалище и наружных половых органах	22 (37,9%)	17 (40,5%)
Зуд во влагалище и наружных половых органах	34 (38,6%)*	25 (59,6%)
Сухость во влагалище и наружных половых органах	53 (58,6%)*	41 (53,5%)
Выделения из половых путей	32 (55,2%)*	21 (50%)

*Примечание: * - различия с контрольной группой достоверны (p<0,05)*

Среди обследуемых женщин с хирургической менопаузой основной и контрольной групп наиболее частыми проявлениями атрофии гениталий явились жжение (62% и 61,9% соответственно), сухость во влагалище (58,6% и 53,5% соответственно), как следствие часто повторяющиеся кольпиты (55,2% и 50% соответственно). Снижение либидо отмечали соответственно 56,2% и 54,1% женщин, затруднение при половом контакте (диспареуния) – 41,9% и 31,6% соответственно. В подавляющем большинстве случаев (90%) сухость влагалища была причиной вагинальной атрофии.

Естественно, что все описанные факторы в совокупности с эмоциональным стрессом влекут за собой снижение полового влечения, хотя значительная часть женщин в ПМ сохраняют сексуальную активность [150, 138].

ГЛАВА 6.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ПРЕПАРАТАМИ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ И ОСТЕОПЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

6.1. Общая характеристика менопаузальной гормональной терапии

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является первой линией лечения менопаузальных расстройств с доказанной эффективностью в отношении снижения частоты переломов у пациентов с остеопенией и ОП. МГТ снижает частоту возникновения всех видов переломов, включая переломы тел позвонков и бедра, даже у женщин, не имеющих высокого риска переломов [163, 161].

МГТ применялась у пациенток контрольной группы, с целью коррекции менопаузальных расстройств.

Клиническая эффективность медикаментозной терапии ОС, в основном, оценивается по снижению количества переломов, падений, а также косвенно по ряду критериев, таких как, изменение МПКТ в динамике, маркеров костного ремоделирования и кальций-фосфорного обмена.

Дальнейшее исследование проводилось среди 58 женщин основной группы, с остеопеническим синдромом. В зависимости от показателей МПКТ обследуемые были разделены на две подгруппы: пациентки 1А подгруппы (n=26) 45% получали пероральную форму МГТ; 1В подгруппа (n=32) 55% – пероральную форму МГТ в комбинации с препаратами кальция и витамином D. При проведении обследования абсолютных противопоказаний к назначению МГТ у пациенток обоих подгрупп не выявлено.

С момента начала лечения каждая пациентка проходила осмотр через 3, 6 и 12 месяцев лечения. При каждом посещении выяснялись и фиксировались менопаузальные жалобы, сопутствующие заболевания, основные показатели состояния организма, а также нежелательные явления. В каждое посещение

проводилось измерение АД, гинекологическое исследование через 6 и 12 месяцев. У всех пациенток измерялся вес, ИМТ, показатели липидного (ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП) и углеводного (глюкоза) обменов, уровень содержания 25(OH)D в крови, ДПИД в моче. Определение указанных показателей проводилось до лечения и через 3, 6, 12 месяцев применения МГТ и МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D по группам соответственно.

Наиболее приемлемым методом оценки эффективности проводимой терапии ОП у женщин с остеопеническим синдромом является ДРА, который позволяет количественно оценить изменения МПКТ в процессе лечения. Таким образом, учитывая разницу между применением МГТ и сочетанием МГТ с препаратами кальция и витамина D, представляется интересным сравнить их эффективность на костную ткань, менопаузальный синдром, проанализировать их влияние на липидный обмен.

6.2. Влияние МГТ и МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамином D на показатели костного обмена

Изучив динамику МПКТ методом ДРА в области поясничных позвонков (L_1-L_4) на фоне различных режимов МГТ, мы установили статистически значимый прирост МПКТ в L_1-L_4 как на фоне приема МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D, что указывает на протективный эффект препаратов на губчатую ткань, из которой в основном состоят позвонки. Что касается проксимального отдела бедра и всего скелета, отмечен прирост МПКТ во всех изученных точках (в среднем на 3,1-4,0% и 3,7-5,5% соответственно) (таблица 15).

Таблица 15 - Динамика показателей МПКТ в различных сегментах скелета в течение года на фоне приема двух видов терапии

Сегмент скелета	Единцы измерения	1 А подгруппа (n=26)		2 В подгруппа (n=32)	
		Исходно	12 месяцев	Исходно	12 месяцев
L_1-L_4	г/см^2	0,887±0,11	0,917±0,16*	0,882±0,12	0,941±0,18
	Z (%)	75,6±14,1	79,43±14,6*	75,1±14,3	85,1±15,7
	T (SD)	-2,52±1,3	-1,94±0,93*	-2,52±1,5	-1,37±0,96*
Neck	г/см^2	0,714±0,13	0,738±0,11	0,706±0,10	0,731±0,11
	Z (%)	84,1±10,6	87,96±12,1*	83,7±10,7	86,36±11,2
	T (SD)	-1,65±0,99	-1,34±1,2	-1,71±0,93	-1,54±0,91
Troch	г/см^2	0,618±0,12	0,645±0,15	0,612±0,14	0,629±0,11
	Z (%)	80,8±14,7	85,6±13,8*	80,6±12,1	84,5±12,9
	T (SD)	-2,14±1,2	-1,79±0,98	-2,20±0,92	-2,01±0,99
Ward	г/см^2	0,563±0,14	0,583±0,13	0,555±0,13	0,579±0,11
	Z (%)	76,6±15,9	78,5±14,6*	76,4±14,8	80,3±12,3
	T (SD)	-2,70±1,2	-2,28±1,5	-2,76±1,3	-2,15±1,1

*Примечание: * - различия достоверны (p<0,05)*

Полученные нами данные указывают на более выраженный защитный эффект МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D по сравнению с МГТ, как на губчатую ткань, из которой в основном состоят позвонки, так и на кортикальную кость (проксимальный отдел бедра, дистальный отдел предплечья) (рис. 24). Это приобретает особую актуальность, учитывая увеличение частоты переломов шейки бедра у пациенток в ПМ, огромные затраты на восстановление и высокий процент летальности [59, 60, 38].

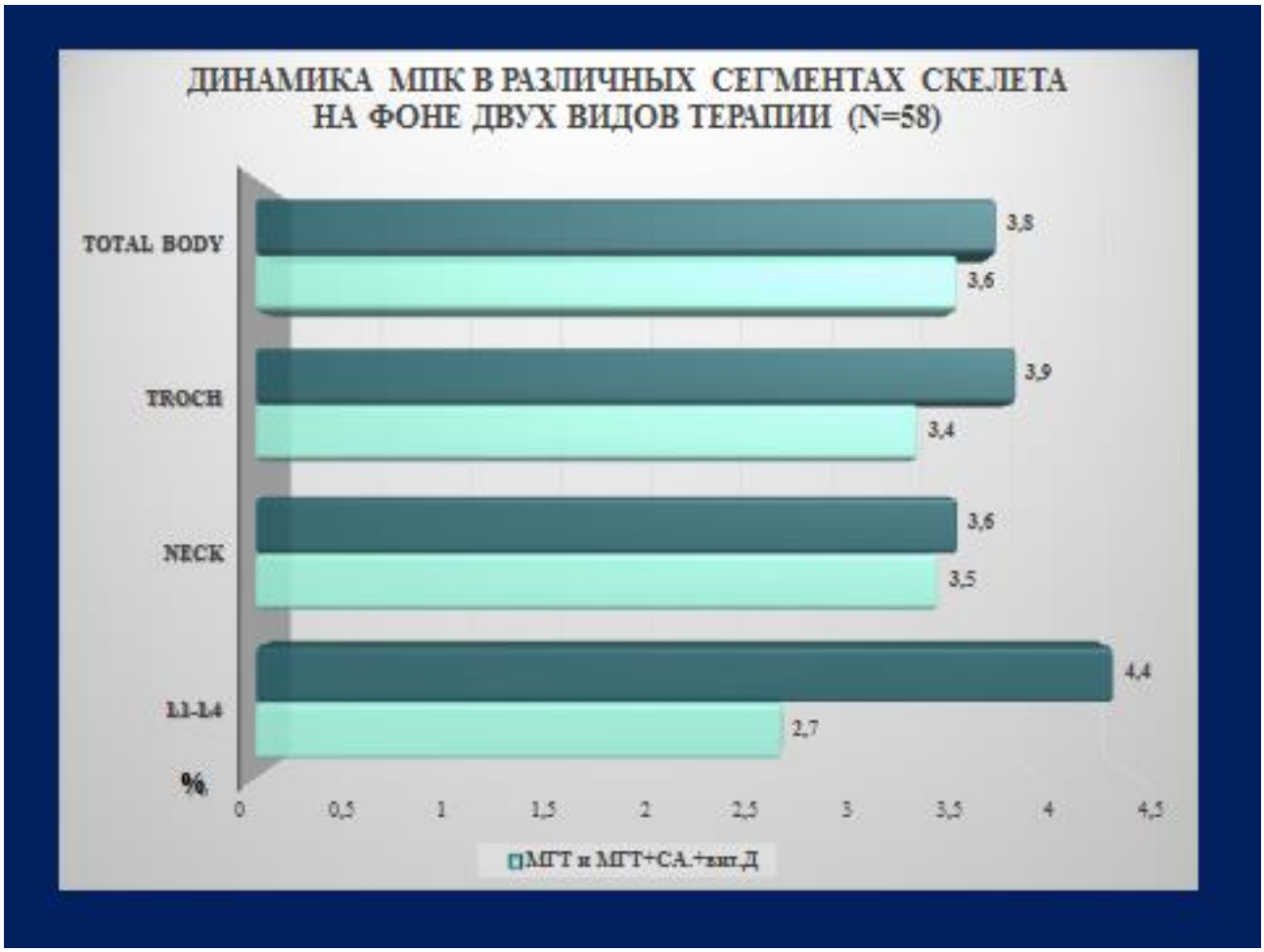


Рисунок 24. Динамика МПКТ в различных сегментах скелета на фоне двух видов терапии.

На фоне терапии обоих режимов МГТ произошла нормализация показателей кальций-фосфорного обмена, в том числе и снижение в крови уровня таких маркеров резорбции кости как Са/кр, Р/кр в обоих группах.

На фоне проводимой терапии в обеих группах отмечено снижение уровня паратгормона в крови, месте с тем лучшие показатели были в группе, получавших комбинированную терапию: МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D. Аналогичная положительная динамика, проявившаяся в снижении уровня ДПИД в моче, наблюдалась на фоне комбинированной терапии (рис.25,26).

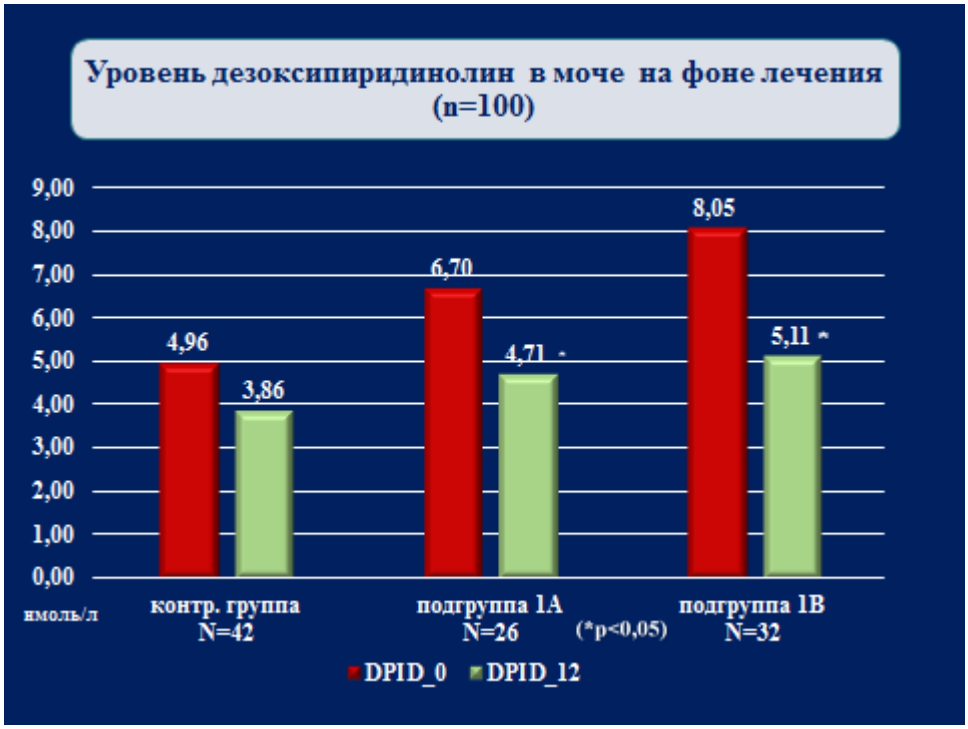


Рисунок 25. Уровень ДПИД в моче на фоне лечения

*Примечание: * - различия достоверны (p<0,05)*

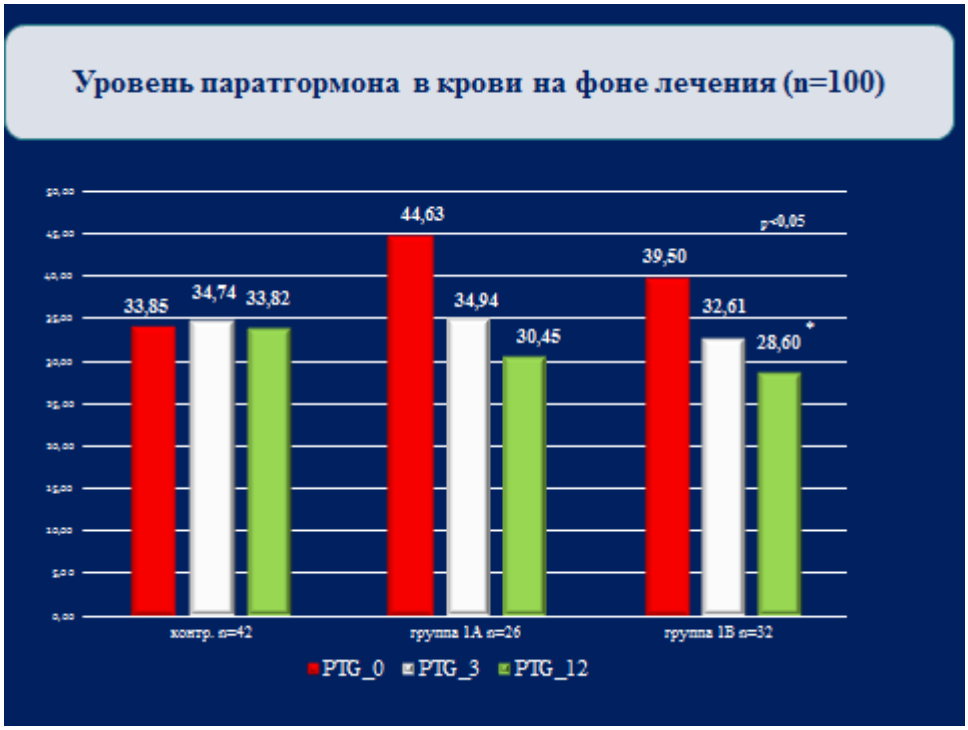


Рисунок 26. Динамика паратгормона в крови на фоне двух видов терапии

Таким образом, оба выбранных режима терапии оказывают блокирующий эффект на костную резорбцию у женщин с хирургической менопаузой.

При этом, что касается маркеров образования кости, а именно КЩФ и ОК, то на фоне МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D стимуляция этих показателей была более выраженной (КЩФ - 20,1±0,9 Ед/л; ОК - 6,9±0,02 нг/мл), чем на фоне МГТ (КЩФ - 23,1±3,2 Ед/л; ОК - 7,0±1,02 нг/мл), что, возможно, и обусловило более выраженный протективный эффект (5,5%) режима МГТ в сочетании с кальцием и витамином D на минеральную плотность кортикальной кости (табл.16, рис.27).

Таблица 16 - Динамика маркеров костного ремоделирования на фоне различных видов терапии

Маркер	Исходно	6 месяцев		12 месяцев	
		1-А подгруппа (n=26)	2-В подгруппа (n=32)	1-А подгруппа (n=26)	2-В подгруппа (n=32)
КЩФ (Ед/л)	35,5±2,5	24,2±4,1*	27,5±1,9*	23,1±3,2	20,1±0,9
ОК (нг/мл)	9,8±1,05	7,7±0,71*	7,1±1,05*	7,0±1,02	6,9±0,02

*Примечание: * - различия достоверны (p<0,05).*

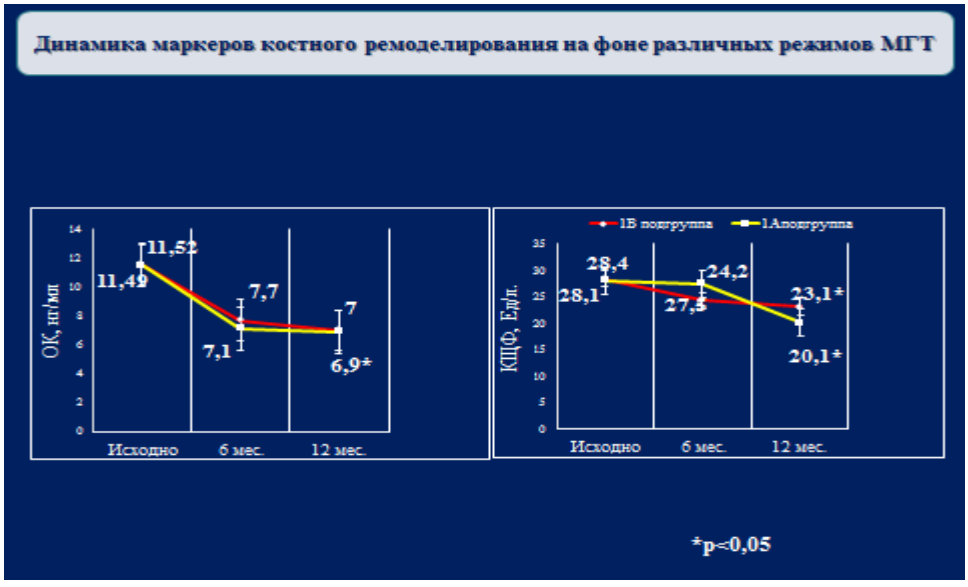


Рисунок 27. Динамика маркеров костного ремоделировани на фоне двух видов терапии

Резюмируя выше изложенные данные, хочется отметить, что динамика показателей кальций-фосфорного обмена и некоторых биохимических маркеров костного метаболизма при МГТ была менее интенсивной, по сравнению с МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D. На фоне терапии МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D положительные или отрицательные изменения показателей происходили к 6-му месяцу от начала терапии, в особенности это касается маркеров костной резорбции (Са/кр, Р/кр,), то при режиме МГТ аналогичные изменения имели отсроченный характер и обнаружены к 12-му месяцу терапии.

Следовательно, на фоне терапии МГТ, после блокады резорбции не происходит того подавления костного образования, которое имеет место при режиме МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D, что возможно обусловлено активным влиянием и включением в метаболизм препаратов кальция и витамина D, как ко- факторов кальций – фосфорного обмена с дополнительным положительным эффектом на костные структуры.

На основании полученных нами результатов, можно сделать вывод, что женщинам с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом назначение МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D оказывает выраженный защитный эффект на весь скелет в целом по сравнению с МГТ.

6.3. Показатели липидного обмена в динамике на фоне различных видов терапии

На фоне проводимой терапии отмечено достоверное снижение в крови атерогенных фракций липидов (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП) в обеих подгруппах исследуемых лиц (табл. 17, рис.28).

Уровень ОХС также достоверно снижался в процессе проведения терапии в обеих группах, показывая большее снижение на фоне приема МГТ.

Таблица 17 - Динамика показателей липидного спектра крови на фоне различных видов терапии

Параметры	1 А подгруппа (n=26)			2 В подгруппа (n=32)		
	Исходно	12 мес.	разница	исходно	12 мес.	разница
ОХС	6,37±2,12	5,79±0,11	-0,58	6,32±2,11	5,16±0,13*	1,16
ТГ	2,8±3,6	2,1±0,7	-0,7	2,8±3,5	1,89±0,4*	-0,91
ХС ЛПВП	0,97±0,02	1,01±0,03	0,04	0,96±0,04	1,1±0,01*	0,14
ХС ЛПНП	4,2±1,7	3,8±0,6	-0,4	4,2±1,4	3,3±0,5	-0,9
КА	5,80±0,24	4,07±0,22	-1,73	5,79±0,24	3,88±0,25*	-1,91

*Примечание: * - различия достоверны (p<0,001).*

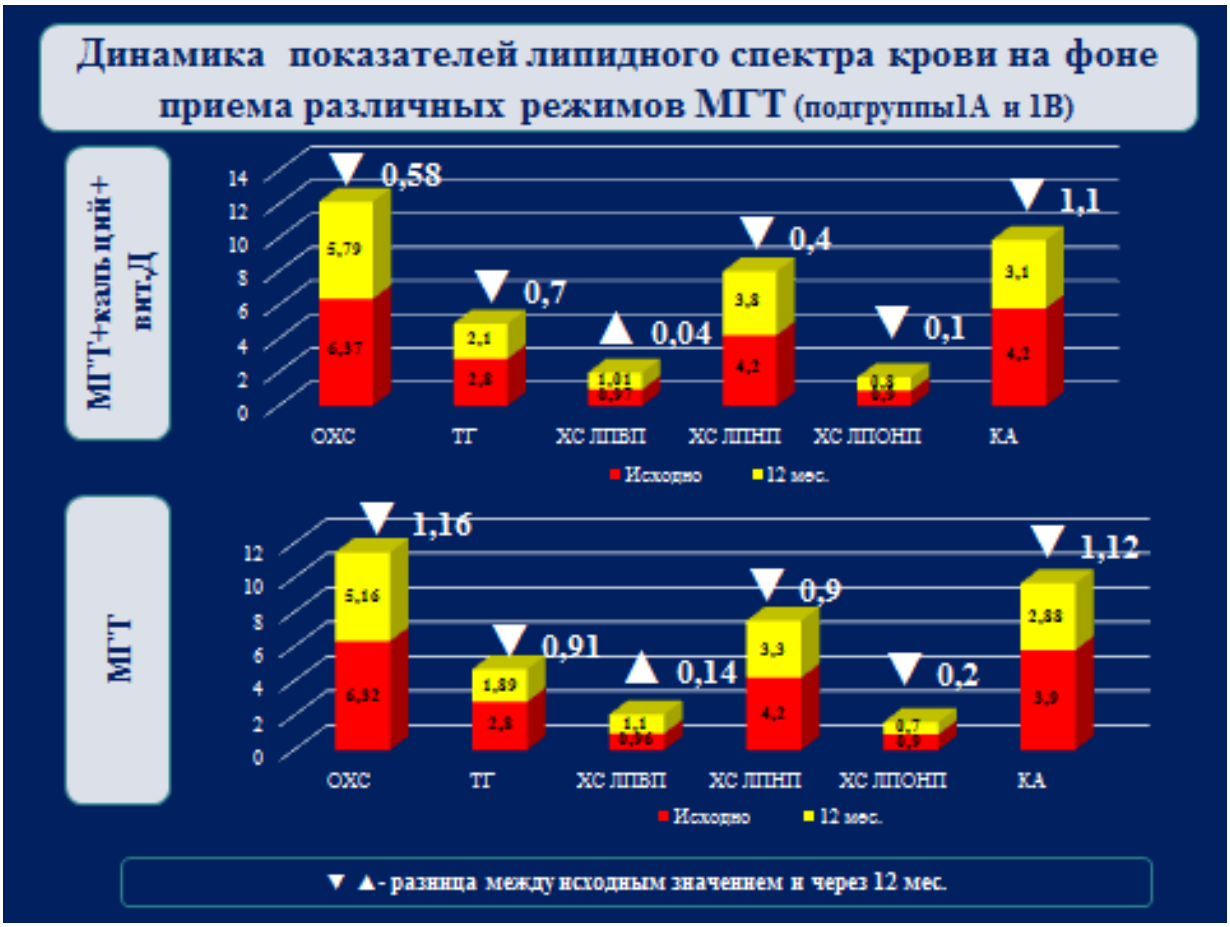


Рисунок 28. Динамика показателей липидного спектра в крови на фоне применения двух режимов терапии

6.4. Динамика уровня витамина D на фоне комплексной терапии

На фоне МГТ в сочетании с препаратами кальция и колекальциферолом отмечалась тенденция к повышению уровня витамина D в крови: через 6 мес 60 пациенток 1В подгруппы достигли оптимального уровня на фоне терапии, а к 12 мес все пациентки имели нормальные показатели. В 1А подгруппе 65% пациенток оставались с нормальным уровнем витамина D в крови через 6 мес., остальные имели нижние границы норм, через 12 мес.- показатели оставались в пределах референсных значений (рис. 29,30).

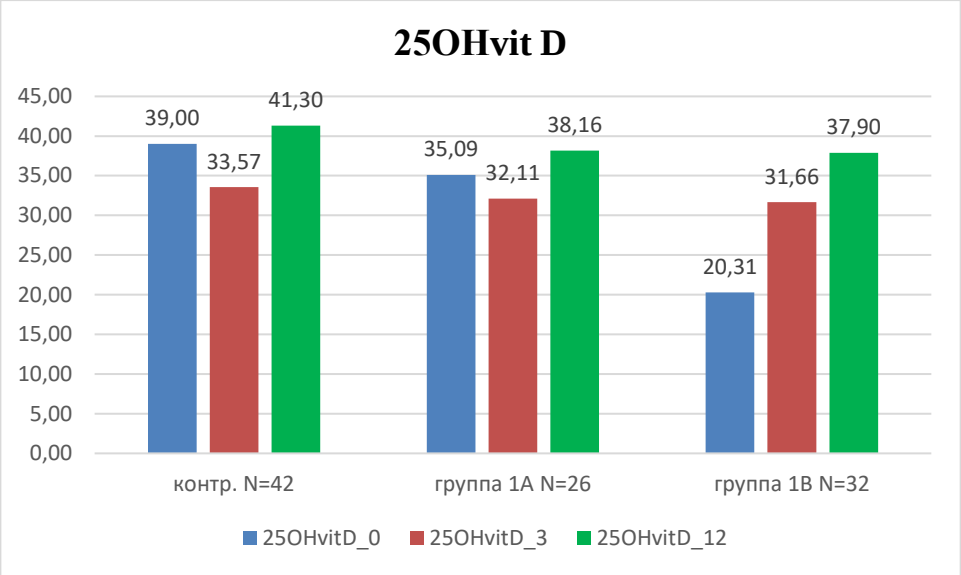


Рисунок 29. Динамика уровня витамина D в крови исходно, через 3 и 12 мес. лечения.

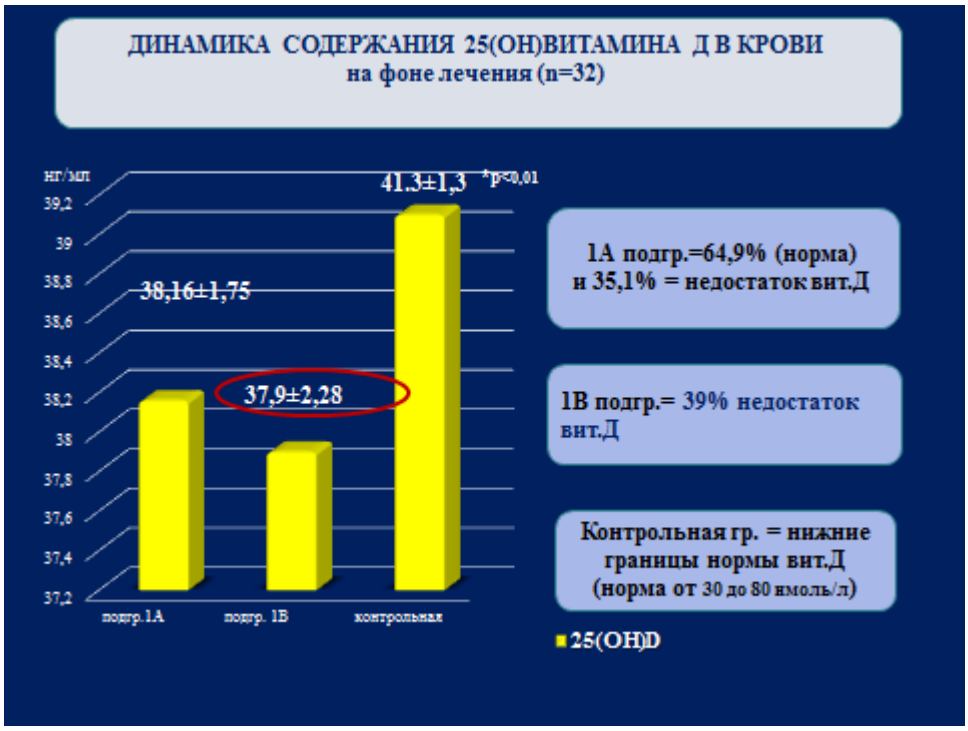


Рисунок 30. Динамика уровня витамина D на фоне года лечения

В нашем исследовании показано, что эффективность медикаментозной коррекции нарушения МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой положительно ассоциирована с уровнем экспрессии рецепторов витамина Д в мононуклеарах крови. Высокий уровень мРНК vitD предопределяет большую чувствительность пациенток к терапии (рис.31).

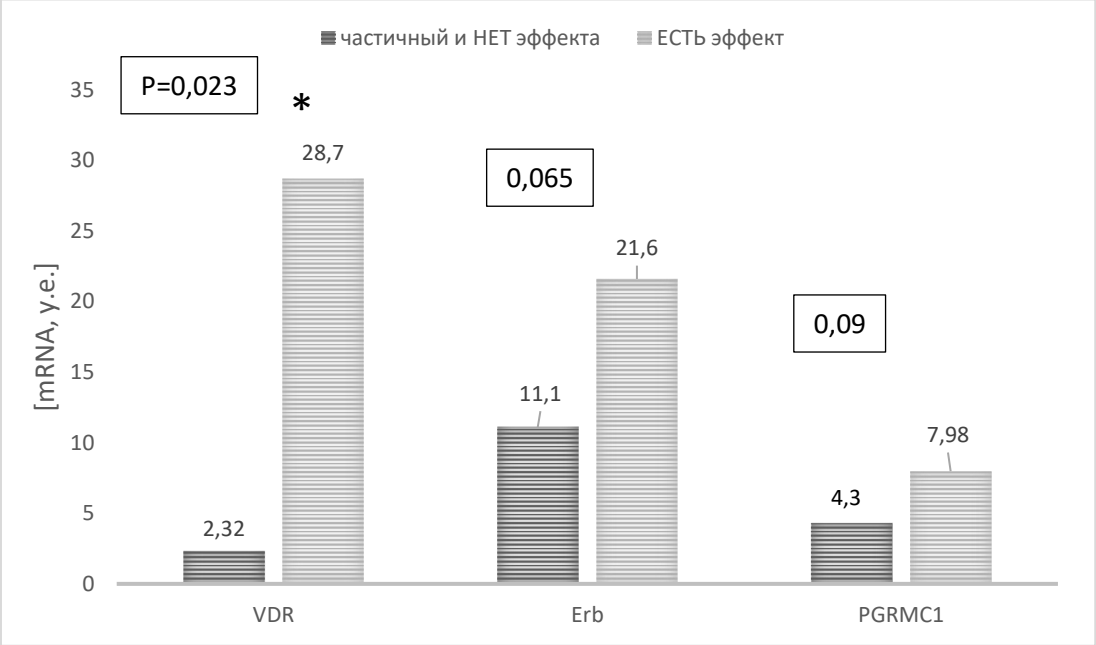


Рисунок 31. Уровень мРНК отдельных рецепторов стероидных гормонов и витамина D в мононуклеарах крови пациенток с хирургической менопаузой и эффективность терапии

Примечание: VDR - рецептор витамина D, ER_{β} - ядерный рецептор эстрадиола типа бета, PGRMC-1 - мембранный рецептор прогестерона.

Оказалось, что эффективность медикаментозной коррекции (изолированной МГТ и МГТ на фоне витамина D и препаратов кальция) нарушений МПК у пациенток с хирургической менопаузой положительно ассоциирована с уровнем экспрессии рецепторов витамина D в мононуклеарах периферической крови (до начала лечения). Следовательно, уровень мРНК vitD может служить потенциальным маркером прогноза эффективности традиционных схем лечения остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой. Уровни экспрессии ядерного рецептора эстрадиола типа бета и мембранного рецептора прогестерона (PGRMC-1) в МНФК пациенток до начала лечения продемонстрировали тенденцию к повышению у женщин «отвечающих» на терапию. Для традиционной схемы лечения менопаузального остеопороза (препараты МГТ, витамина D, кальция) таких молекулярных маркеров предложено ранее не было.

Следует отметить, что на фоне терапии обоих режимов МГТ произошла нормализация показателей кальций-фосфорного обмена, уровня паратгормона и витамина D. Таким образом, оба выбранных режима МГТ могут оказывать выраженный блокирующий эффект на костную резорбцию у женщин с хирургической менопаузой.

6.5. Влияние различных типов терапии на симптомы менопаузального синдрома у женщин с хирургической менопаузой.

При первичном обследовании МС различной степени тяжести был выявлен у всех пациенток. Выраженное улучшение субъективного состояния пациенток было выявлено в ходе исследования при обоих режимах МГТ. Положительная динамика на фоне проводимой терапии была отмечена уже через 3 недели.

В таблице 18 представлены баллы по основным разделам шкалы Грина у пациенток с ожирением до и после лечения различными режимами МГТ. Как видно из этой таблицы, средние значения баллов снизились. Выявлено достоверное снижение общего числа баллов ($p<0,05$), баллов по разделу тревожность ($p<0,05$), баллов по разделу депрессия ($p<0,01$), баллов по психосоциальной сфере ($p<0,01$), а также баллов по вазомоторным симптомам ($p<0,05$) у женщин, принимавших парентеральную форму МГТ.

Таблица 18 - Показатели шкалы Грина на фоне приема МГТ и МГТ с в сочетании с препаратами кальция и витамина D у женщин с хирургической менопаузой.

Разделы шкалы Грина	1 А подгруппа (n=26)		2 В подгруппа (n=32)	
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.
Общее количество баллов	21,43±2,07*	14,57±1,45	21,45±2,05	12,56±1,42
Сумма 1-6 (тревожность)	6,07±0,95*	3,21±0,70	6,05±0,96	3,01±0,69
Сумма 7-11 (депрессия)	5,07±0,66**	2,57±0,33	5,06±0,67	1,67±0,36
Психосоциальная сфера	11,14±1,37**	5,79±0,87	11,16±1,35	4,75±0,86
Соматические симптомы/физическое состояние	6,57±0,83*	5,43±0,58	6,54±0,85	3,84±0,52
Вазомоторные симптомы: Приливы Потливость	2,36±0,32* 0,57±0,17 1,79±0,30	1,43±0,23 0,20±0,13 1,23±0,21	2,33±0,31 0,56±0,19 1,77±0,29	1,25±0,26 0,12±0,14 1,13±0,23
Сексуальная сфера	1,36±0,29	1,29±0,27	1,37±0,31	1,19±0,28

*Примечание: * - различия достоверны (p<0,05).*

Стоит заметить, что максимальный эффект терапии был достигнут к 6 месяцам, были отмечены повышение трудоспособности, улучшение общего самочувствия, повышение эмоционального фона и либидо на фоне терапии МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D (рис.32). К 9 месяцу в обеих группах уменьшились боли в костях, улучшилось состояние кожи и слизистых оболочек, исчезла диспареуния.

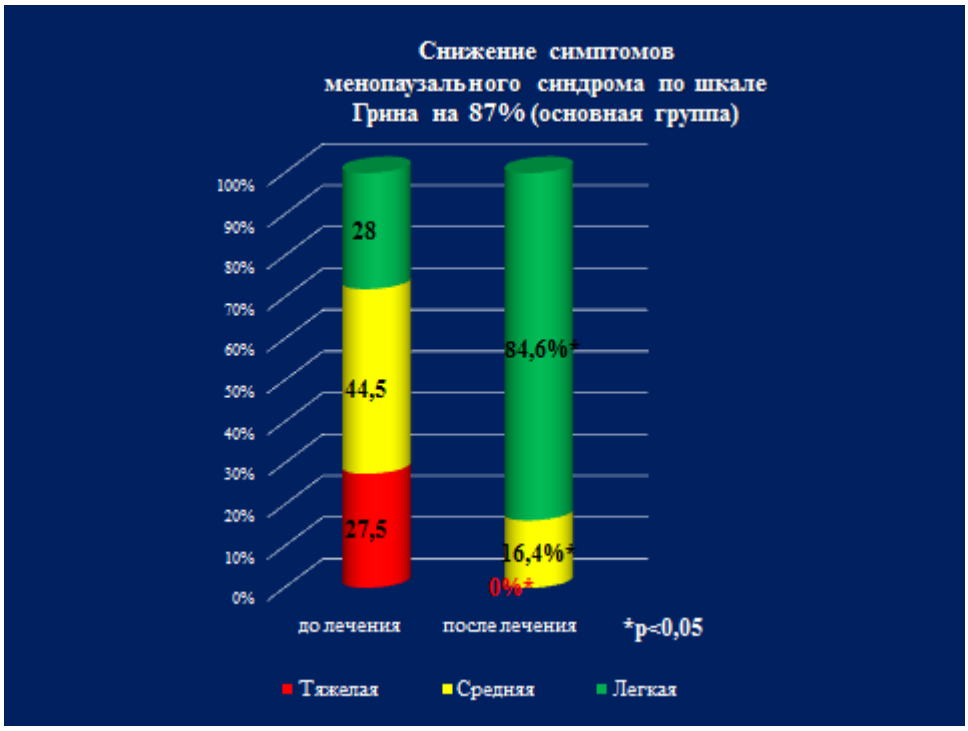


Рисунок 32. Снижение симптомов менопаузального синдрома по шкале Грина в основной группе.

При применении гормонотерапии 18% женщин отмечали побочные эффекты, не требующие отмены лечения, представленные в таблице 19.

Таблица 19 - Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении МГТ у пациенток с хирургической менопаузой

Побочные эффекты МГТ	Пероральные формы МГТ
Боли и нагрубание молочных желез в первые 3 месяца применения	17%
Аллергическая реакция	-
Головная боль в первый месяц применения	1%

Всем пациентам терапия была продолжена в прежнем режиме.

В целом МГТ переносилась хорошо, и после окончания периода наблюдения все женщины продолжили лечение, т.е. приемлемость терапии составила 100%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наряду с выраженными вазомоторными, психоэмоциональными расстройствами у женщин с хирургической менопаузой важное место занимает остеопенический синдром, приводящий к ограничению движений, причиняющий немалые страдания, и нередко приводящий к инвалидизации и летальному исходу от осложнений [76].

Остеопенический синдром является полиэтиологическим заболеванием, развитие которого зависит от генетической предрасположенности, образа жизни, физической активности, состояния эндокринной системы, наличия сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов, индивидуальной продолжительности жизни [33].

В последние десятилетия ОС, в связи с повсеместным распространением и прогрессивным увеличением количества пациентов, приобрел характер неинфекционной эпидемии и закономерно признан одной из наиболее значимых общемировых проблем здравоохранения. По экспертной оценке ВОЗ ОС входит в «десятку» важнейших заболеваний [55, 109, 104]. Медико-социальные последствия ОС – повышенная инвалидизация, смертность населения и связанный с этим рост материальных затрат системы здравоохранения обусловлены прежде всего остеопоретическими переломами позвонков и периферических костей скелета [105].

Одним из самых обсуждаемых в настоящее время является вопрос взаимосвязи ОС с недостатком витамина D.

ОС и низкие уровни витамина D – два метаболических заболевания, распространенность которых возросла за последние десятилетия среди населения. Эти нарушения имеют ряд особенностей и представляют интерес для врачей различных специальностей. Обе болезни имеют генетическую основу и подвержены влияниям окружающей среды; они начинаются в молодом возрасте, хотя развитие полной клинической картины может занять определенный временной промежуток, связаны со значительной заболеваемостью, и могут присутствовать у одного пациента одновременно, многократно усиливая свое

патологическое влияние [98, 99, 88, 85, 113, 116].

Негативный прогноз эпидемиологов в отношение остеопоротических переломов в будущем, и прежде всего переломов проксимального отдела бедренной кости, дефицит знаний в области факторов риска и способов профилактики и лечения ОС на фоне низких уровней витамина D в процессах остеобластогенеза стали основанием для проведения нашего исследования.

По результатам, проведенным в данной работе, при комплексном обследовании 100 женщин с хирургической менопаузой в первую очередь прослеживается взаимосвязь ОС и немодицифицируемого фактора риска. Остеопенический синдром выявлен у женщин основной группы в 58% случаев (9% остеопороз, 49% - остеопения).

У обследованных женщин с хирургической менопаузой низкие значения МПКТ установлены в поясничном отделе позвоночника и зачастую определяли диагноз остеопении, либо ОП и были связаны с длительностью постменопаузы. Как правило, снижение костной массы у данной когорты больных происходит преимущественно в трабекулярных костных структурах. Это связано с тем, что губчатое вещество кости более чувствительно к дефициту эстрогенов и изменениям гомеостаза кальция, а скорость обменных процессов в губчатой ткани в 4-9 раз выше, чем в кортикальной.

Аналогичные данные о быстром снижении МПКТ в позвонках были получены ранее в работах отечественных и зарубежных авторов [47, 126, 184].

Одним из основных факторов риска ОС являются предшествующие переломы при минимальной травме. В нашем исследовании переломы в анамнезе были выявлены у 10% женщин основной группы и у 5% контрольной групп (всего переломов – в 15% случаев). На фоне двух видов терапии в течение года ни у одной пациентки падений и переломов не отмечено.

Из 100 пациенток 58 (58%) женщин с остеопеническим синдромом, вошедших в основную группу, и 42 (42%) женщин - в контрольную группу, по наличию соматической патологии и антропометрическим показателям достоверно не различались.

Исследование липидного спектра крови у женщин с остеопеническим синдромом, выявило статистически значимое увеличение атерогенных фракций липидного обмена (ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП) и тенденцию к снижению ХС ЛПВП, что является проявлением дислипидемии по сравнению с группой контроля.

У обследуемых женщин нами была проведена сравнительная оценка степени тяжести МС и ВВА с помощью шкалы Грина.

Установлено, что у женщин основной группы преобладали тяжелая у 24 (27,5%) и среднетяжелая у 39 (44,5%) лиц степени тяжести МС, тогда как у пациенток контрольной группы такие формы МС встречались в 1,5-2 раза реже - 11 (14,2%) и 28 (36,2%) соответственно. Средний балл у женщин в основной группе по шкале Грина составил 23,0±1,05, тогда как у женщин группы контроля – 19,53±0,86 ($p<0,01$).

Нами также установлено, что у женщин с остеопеническим синдромом увеличивается не только частота, но и тяжесть симптомов вульвовагинальной атрофии. При этом доминировала вагинальная атрофия (47,2%), что можно объяснить гипоэстрогенией, которая приводит к нарушению вагинального микробиоценоза путем снижения иммунореактивности макроорганизма, что нередко сопровождается наличием воспаления.

Естественно, что все описанные факторы в совокупности с тяжелым эмоциональным стрессом влекут за собой сексуальную дисфункцию. Наряду с этим ГУС приводит сначала к диспареунии, а затем и к невозможности половой жизни, что еще больше усугубляет депрессивное состояние. Хотя многие работы, опубликованные в течение последних 10 лет, показали, что частота половых контактов уменьшается с возрастом, тем не менее, значительная часть женщин в постменопаузе сохраняют сексуальную активность [150, 138].

Согласно результатам ДРА и показателям костного метаболизма в крови у 49 (49%) женщин основной группы установлена остеопения, а у 9 (9%) – остеопороз.

Стоит также отметить, что в нашем исследовании была обнаружена связь дислипидемии и МПКТ у женщин с остеопеническим синдромом в ПМ. Изучение

взаимосвязи МПКТ с показателями липидного профиля началось еще в конце прошлого столетия [283], однако, до сих пор продолжается период набора фактического материала и окончательных выводов о взаимном влиянии липопротеидов и МПКТ не сделано.

При исследовании липидного спектра крови нами было выявлено, что все атерогенные фракции липопротеидов (ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП) были достоверно выше у женщин основной группы, по сравнению с группой контроля. При оценке связи показателей липидного профиля с костной массой установлено, что ОХС обратно, а ТГ прямо пропорционально коррелировали с МПКТ в проксимальном отделе бедра, тогда как уровень ХС ЛПВП показал достоверную отрицательную связь с МПК не только в проксимальном отделе бедра, но и в поясничном отделе позвоночника, что уже было отмечено в ранее проведенных исследованиях в этой области [149, 178].

Также была обнаружена слабая отрицательная связь МПКТ проксимального отдела бедра с ОХС и положительная связь с ТГ, тогда как между ХС ЛПВП и МПКТ во всех измеренных отделах скелета была обнаружена отрицательная связь, которая в регрессионном анализе сохранилась только с МПКТ шейки бедра.

Интересно, что по данным целого ряда исследований установлено, в том числе и нашем, установлено, что окисленные ХС ЛПНП индуцируют экспрессию клетками сосудистого эндотелия моноцитарного хемотаксического фактора и макрофагального колониестимулирующего фактора [146], которые в свою очередь являются индукторами дифференцировки остеокластов. Таким образом, окисленные ХС ЛПНП потенциально могут стимулировать опосредованную остеокластами резорбцию костной ткани и развитие ОС [69]. ХС ЛПВП, ингибируя процесс окисления ХС ЛПНП, вероятно должны уменьшать резорбцию костной ткани, однако, этот механизм на сегодняшний день, как и влияние окисленных липидов на остеокласты, остается не уточненным.

Другие авторы указывали на возможность изменения связи между МПКТ и ХС ЛПВП с положительной в репродуктивном периоде на отрицательную после наступления менопаузы [72]. Противоречивые данные о концентрации

липопротеидов в крови и количестве костной массы отчасти могут быть объяснены: разными методиками исследования, генетическими факторами, изменениями в соотношениях отдельных фракций липопротеидов и концентраций эстрогенов в крови и длительности ПМ. Результаты нашего исследования позволяют предположить, что нарушения липидного обмена являются одними из звеньев патогенеза ОС.

Показатели кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма должны всегда измеряться у пациенток для дифференциальной диагностики ОС с другой костной патологией (остеомаляцией, метастазами в кости, миеломной болезнью и др.) и исключения причин вторичного ОП.

Нами было выявлено, что в основной группе показатели кальций-фосфорного обмена (уровень кальция в крови (1,18±0,07) и утренней моче (0,72±0,04), фосфора (1,13±0,05) был достоверно ниже по сравнению с показателями контрольной группы ($p<0,05$). У женщин сравниваемых групп статистически значимо отличаются также активность КЩФ в крови ($p<0,05$). По остальным параметрам костного метаболизма существенных различий между группами не выявлено ($p>0,05$).

Tamaki J. и соавт. при 10-ти летней оценке переломов у 522 постменопаузальных женщин заключили, что КЩФ ассоциировалась с повышенным риском позвоночных переломов у женщин в ПМ, и что этот показатель может выступать независимым от МПКТ прогностическим маркером переломов позвоночника у женщин в ПМ [192]. КЩФ является неспецифическим маркером, поскольку, помимо костного, содержит печеночный, почечный, кишечный и другие изоферменты. Однако, в некоторых работах была показана отчетливая ассоциация повышенной КЩФ с низкой костной массой у женщин в ПМ [88], в связи с чем высокий уровень КЩФ должен быть сигналом для проведения инструментальной диагностики ОС.

Увеличение числа пациенток с хирургической менопаузой приводит к повышению распространенности дефицита витамина D [199, 301].

Известно, что одним из ключевых системных факторов регуляции метаболизма костной ткани является активная форма витамина D – гормон кальцитриол. Поддерживая положительный кальциевый баланс, он способствует сохранению костной ткани, но, может также напрямую влиять на костную и другие ткани. Holick M.F. et al., (2007) и Adams J.S., Hewison M. (2010) обнаружили, что более чем в 40 тканях находятся рецепторы к витамину D и 1α-гидроксилаза (фермент, участвующий в образовании активного кальцитриола из кальцидиола). Такое множество потенциальных органов и тканей-мишеней объясняет возможность участия витамина D не только в регуляции кальций-фосфорного обмена и скорости костного ремоделирования, но и в других метаболических процессах [67].

При определении витамина D у женщин основной группы (1В подгруппы), выявлено значимое снижение содержания 25(OH)D относительно группы контроля (20,31±2,28 нмоль/л и 39±1,3 нмоль/л соответственно). У пациенток со сниженной МПКТ корреляционный анализ Спирмена выявил положительную корреляцию уровня витамина D с Т-критерием (r=0,461, p=0,014). Результаты многочисленных исследований показали, что дополнительный прием витамина D повышал МПКТ и снижал скорость потери костной массы [123, 113, 88]. Более того, предотвращение переломов и падений среди пациентов, имеет четкие доказательства в последних мета-анализах на основе исследований, которые показали, что прием 700-1000 МЕ витамина D в сутки приводил к снижению любых невертебральных переломов, переломов бедра и падений на 20% [124, 113, 116].

Следовательно, одним из патогенетических звеньев развития остеопении и ОП является снижение концентрации витамина D, и может выступать в качестве самостоятельного маркера в развитии ОС у женщин с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом.

У большинства обследованных выявлены основные факторы риска развития ОП: переломы в анамнезе - у 15 (15%), отягощенная наследственность - у 23 (23%). Всем пациентам необходимо использовать калькулятор FRAX. После получения

результатов пациенты, имеющие высокий риск развития заболевания могут быть направлены на ДРА, с последующим назначением патогенетической терапии.

В настоящее время даже при отсутствии возможности выполнения денситометрии рекомендуется использовать инструмент FRAX для выявления пациентов, которым показана профилактическая антрезорбтивная терапия. Риск будущего перелома рассматривается как высокий, если значение FRAX составляет 20%, средний – от 10% до 20% и низкий – менее 10%.

Для апробации российской модели FRAX в амбулаторной практике было обследовано 100 женщин с хирургической менопаузой. В целом распространенность факторов риска развития ОС в исследуемой группе являлась типичной для этого контингента. Наши исследования по модели FRAX свидетельствуют о том, что 10-летняя вероятность развития переломов достоверно выше в основной группе по сравнению с группой контроля.

Как показали результаты наших опросов, значительная часть женщин основной группы исследования (83,9%) не имели физической активности, соответствующей современным рекомендациям, что согласуются с другими авторами [141].

Таким образом, по результатам нашего исследования, к значимым факторам риска в развитии ОС можно отнести длительность менопаузы, дефицит витамина D, ограничение двигательной активности, атерогенные показатели липидного спектра крови и ряд других.

Несмотря на признанную большую медико-социальную значимость проблемы ОС, частота назначения мероприятий по профилактике остеопоротических переломов остается недостаточной. Так, по расчетам Donaldson et al. (2009) патогенетическая терапия ОС должна быть назначена 72% женщин [169].

Основой профилактики и терапии любого ОС является обеспечение базового лечения, предусматривающего первоочередное воздействие на центральное звено патогенеза заболевания.

Нами была проведена сравнительная оценка двух различных режимов: подгруппа пациенток, получавших МГТ и подгруппа пациенток, получавших МГТ

в сочетании с препаратами кальция и витамина D в отношении эффективности на костную ткань женщин с хирургической менопаузой, а также на течение МС. МГТ оказывает органопротективное действие.

Полученные нами данные указывают на более выраженный защитный эффект МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D по сравнении с МГТ, как на губчатую ткань, из которой в основном состоят позвонки (6,8% и 4,3% соответственно), так и на кортикальную кость (проксимальный отдел бедра) (в среднем на 3,7-5,5% и 3,1-4,0% соответственно).

Как известно, наибольшие риски осложнений после перелома бедра возникает в первые 3–6 месяцев и составляет от 12 до 24%. Летальность в течение первого года после перелома в различных регионах страны колеблется от 30,8 до 35,1%, причем из выживших больных спустя год нуждаются в посторонней помощи и уходе 78%, а спустя 2 года – 65% [59, 60, 38].

При оценке уровней маркеров костного ремоделирования установлено достоверное их снижение. При этом, что касается маркеров образования кости, а именно КЩФ и ОК, то на фоне МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D стимуляция этих показателей была более выраженной (КЩФ - 20,1±0,9 Ед/л; ОК – 6,9±0,02 нг/мл), чем при МГТ (КЩФ - 23,1±3,2 Ед/л; ОК – 7,0±1,02 нг/мл), что, возможно, и обусловило более выраженный протективный эффект (5,5%) МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D на минеральную плотность кортикальной кости.

На основании полученных нами результатов, можно сделать вывод, что женщинам с хирургической менопаузой с костно-метаболическими нарушениями (остеопения и ОП) назначение МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D оказывает выраженный защитный эффект на весь скелет в целом.

Снижение ХС ЛПОНП в динамике терапии является не только фактором, тормозящим атерогенез, но и регулирующим фактором гемостаза. Согласно основной теории атерогенеза ХС ЛПНП являются наиболее агрессивными, они повреждают эндотелий, провоцируя образование атеросклеротических бляшек.

На фоне проводимой терапии отмечено достоверное снижение атерогенных фракций липидов (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП) в обеих подгруппах. В нашем исследовании не было установлено статистически значимых неблагоприятных влияний МГТ на систему гемостаза.

Отсутствие негативных изменений со стороны гемостаза, по нашему мнению, связано с тщательным отбором пациенток в группы исследования и ежегодным динамическим контролем.

Хирургическая менопауза характеризуется проявлением остеопенического синдрома разной степени выраженности – от остеопения до остеопороза. При этом, у пациенток с тяжелой формой остеопенического синдрома (остеопороз) выявлено снижение экспрессии рецепторов к VDR, ERα и PR-A в МНФК в 11, 30 и 7 раз, соответственно ($p \leq 0,05$), что может быть расценено как одно из ранних звеньев патогенеза нарушения метаболизма костной ткани.

Выявленное нарушение рецептивности иммунокомпетентных клеток крови у пациенток с хирургической менопаузой и ОС по отношению к прогестерону (рецептор типа А), эстрадиолу (ERα) и витамину D (VDR) в мононуклеарных клетках периферической крови может отражать ранние этапы развития заболевания. С другой стороны, очевидным становится положительный эффект именно эстрогенного компонента менопаузальной гормональной терапии, который отвечает за индукцию рецепторов собственных и рецепторов прогестерона. В отношении рецепторов витамина D перспективным и патогенетически обоснованным будет использование индукторов этих рецепторов. Дальнейшие углубленные исследования транскриптома МНФК необходимы для разработки алгоритмов ранней диагностики и профилактики нарушения костно-минерального обмена у пациенток с утратой функции яичников. Такие исследования не только помогут понять начальные стадии остеокластогенеза, но также откроют пути для использования дополнительных биомаркеров и / или лекарственных мишеней для улучшения ведения пациентов с ОС.

Профессиональная вредность на предприятиях городов Московской области является причиной различных заболеваний.

Влияние и накопление в костях ряда тяжелых металлов, токсичных веществ, пестицидов, поллютантов приводит к активации резорбции. Снижение физической активности пациенток, загрязненность воздуха снижает синтез витамина D, что также влияет на костный метаболизм. Важное значение, в целях профилактики развития ОС при действии вредных факторов экологии, приобретает обеспечение поступления в организм сотрудников этих предприятий достаточного количества кальция, витамина D.

Приоритетной задачей практической медицины является своевременный учет факторов риска остеопороза, своевременная диагностика, адекватное лечение. Что касается ожидаемых от лечения результатов, главное − предупредить перелом.

Указом Президента России в мае 2018г в качестве одной из приоритетных задач государства декларируется необходимость увеличения продолжительности активной жизни российских женщин, что в первую очередь определяет актуальность развития профилактического направления медицины в целях поддержки здоровья в любом возрасте. Процесс старения невозможно и сложно остановить, но замедлить можно и нужно. Лечение и наблюдение лучше начинать на самой ранней стадии. Адекватное потребление кальция (с пищей или в виде препаратов) следует рекомендовать всем женщинам независимо от приема других антиостеопоротических препаратов. Раннее назначение МГТ пациенткам с хирургической менопаузой способствует купированию менопаузальных расстройств, замедляет скорость потери МПКТ во всех отделах скелета. Достаточная физическая нагрузка, адекватное потребление витамина D, белка и кальция способствуют профилактике остеопенического синдрома у женщин с хирургической менопаузой и саркопении (снижение качества мышечных волокон и силы сокращения мышц).

Результаты исследования позволили пациенток с хирургической менопаузой, проживающих в Московской области, не только отнести к группе риска по возникновению остеопенического синдрома, но и –рекомендовать им комплекс профилактических и лечебных мероприятий.

ВЫВОДЫ:

1. Ретроспективный анализ данных УЗ-денситометрии за 10 лет среди более 2000 жительниц Московской области выявил остеопенический синдром у 51% пациенток.

2. По данным ДРА (проспективное исследование) у женщин с хирургической менопаузой остеопенический синдром выявлен у 58% (49% – остеопения и 9% – остеопороз). У пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом преобладает значимое снижение МПКТ в позвоночном отделе скелета (L1-L4) и в шейке бедра (-2,3±0,2 SD и
-1,72±1,03 SD соответственно).

3. Особенностями течения периода климактерия у женщин с хирургической менопаузой является преобладание тяжелого (27,5%) и среднетяжелого (44,5%) течения менопаузального синдрома с доминированием психоэмоциональной симптоматики по отношению к группе контроля. Женщины с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом по сравнению с женщинами с нормальной МПКТ имеют более высокую частоту атерогенных типов дислипидемий (4,2% и 3,5% соответственно)**.**

4. Хирургическая менопауза характеризуется повышенным уровнем маркеров костной резорбции: нарушением кальций-фосфорного гомеостаза, который проявляется гиперкальциурией (56,2%) и относительной гипокальциемией (48,4%), повышением уровня ДПИД в моче (58%), достоверно значимым снижением содержания 25(OH)D в крови по сравнению с группой контроля (20,3±0,3 нмоль/л и 31,0±0,3 нмоль/л соответственно), а также снижением экспрессии рецепторов МНФК к VDR, ER, PR.

5. МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D способствует нормализации липидного спектра, повышению содержания в крови 25(OH)D, снижению резорбтивной активности биохимических маркеров костного ремоделирования (остеокальцин и костная щелочная фосфатаза) и повышению МПКТ (на 4,4%) в трабекулярных костных структурах по сравнению с монотерапией (3,9%).

6. Комбинированная схема лечения менопаузальных расстройств у женщин с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом способствует снижению их выраженности у 87% пациенток на третьем месяце и у 98,9% в течение года терапии, что приводит к улучшению качества их жизни.

7. Абсолютный риск 10-летней вероятности развития перелома костей как общий (11,1% и 5,9% соответственно), так и переломов шейки бедра (4,1% и 1,3% соответственно) достоверно выше у пациенток с остеопеническим синдромом по сравнению с женщинами с нормальными показателями МПКТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях первичной профилактики остеопенических нарушений необходим своевременный скрининг женщин с хирургической менопаузой и включение их в группу диспансерного наблюдения.

Рекомендуемый объем обследований:

- Измерение роста, веса, подсчет ИМТ.
- Биохимический анализ крови должен включать: кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, КЩФ, липидный спектр.
- Определение содержания 25(OH)D, паратгормона в крови.
- Исследование маркеров костного метаболизма: остеокальцин крови, ДПИД в моче.
- Одним из методов выявления пациенток группы риска является определение уровня остеокальцина в крови. Исследование позволяет оценить эффективность терапии остеопенических нарушений: чем выше уровень остеокальцина до начала лечения, тем больше процент увеличения плотности кости через 1 год на фоне МГТ и МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D.

Инструментальные обследования:

- Двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДРА) пациенткам группы риска необходимо проводить 1 раз в год.
- УЗ-денситометрия может быть использована в качестве скринингового исследования костной массы и определения группы риска.
- Подсчет 10-летнего риска возникновения переломов (калькулятор FRAX).
- Женщинам с хирургической менопаузой необходимо определять уровень витамина D в крови для проведения своевременной коррекции и снижения рисков падений и переломов.
- При отсутствии возможности проведения ДРА необходимо исследовать общий и ионизированный кальций, уровень костной щелочной фосфатазы в сыворотке крови, подсчет калькулятора FRAX, что позволяет определить риск развития остеопенического синдрома.

- Рекомендации по профилактике остеопенического синдрома:

– полноценное питание с достаточным потреблением продуктов, содержащих кальций;

– физическая активность;

– исключение вредных привычек (курение, кофе, алкоголь);

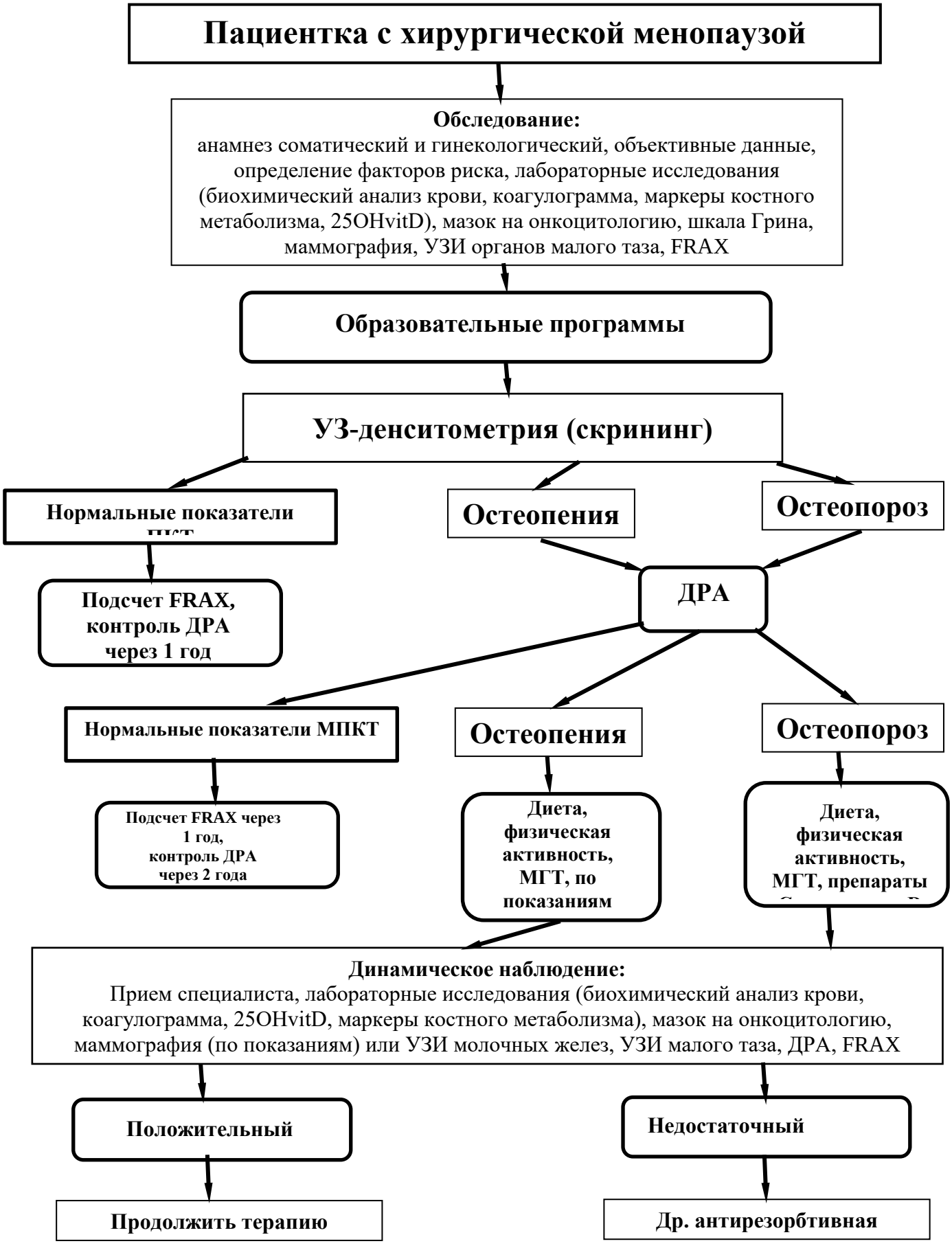
– своевременное выявление групп риска;

– назначение препаратов витамина D и кальция;

- Наибольшую эффективность в регуляции метаболизма костной ткани, менопаузального синдрома у женщин с хирургической менопаузой и подтвержденным остеопеническим синдромом имеет сочетание МГТ с препаратами кальция и витамина D (1 мг 17β эстрадиола+5мг дидрогестерона в сутки; препараты кальция с преимущественным содержанием кальция карбоната не менее 1000мг в сутки; препараты витамина D, при приёме которых суточная доза колекальцеферола составляет 1000-1500МЕ).

Применение предложенной схемы терапии в течение 1 года значительно повышает качество жизни женщин.

Алгоритм ведения пациенток с хирургической менопаузой



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Л.И., Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом/ Алексеева Л.И., Баранова И.А., Белова К.Ю., Ершова О.Б., Зазерская И.Е., Зоткин Е.Г., Лесняк О.М., Никитинская О.А, Рожинская Л.Я., Скрипникова И.А., Смирнов А.В., Щеплягина Л.А. Литера; Москва - 2012. С.23.
2. Аврунин, А.С. Иерархически организованная модель взаимосвязи клеточных и тканевых механизмов обмена кальция между костью и кровью / Аврунин А.С., Паршин Л.К.// Морфология - 2013. - Т. 143, № 1. С. 076
3. Аврунин, А.С., Расчетное моделирование и возможность неинвазивной оценки параметров минерального обмена между костными структурами и циркулирующими жидкостями / Аврунин, А.С., Леонтьева Н.В. // Нефрология. - 2013. - Т. 17, № 6. С. 80-89.
4. Акимова, Д.В. Факторы риска остеопороза / Акимова Д.В. //Фарматека. – 2014. С.19-24.
5. Аляев Ю.Г. и сооавт. Эффективная фармакотерапия. 46/2015. Москва //Эндокринология Спецвыпуск «остеопороз –эпидемия 21 века». С. 4-12
6. Андреева О.В., Информированность о школах здоровья и эмоциональное благополучие пациентов поликлиники./ Андреева О.В., Одинцова В.В., Фесюн А.Д., Гуревич К.Г., Горчакова Н.М. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2015:(3-4):8-15.
7. Апетов, С.С., Роль половых гормонов: андрогенов и эстрогенов, в профилактике и терапии остеопороза у мужчин и женщин / Апетов, С.С., Калинченко С.Ю. //Фарматека. - 2013. - № S2. С. 43-45.
8. Беневоленская Л.И. Что такое остеопороз? // Остеопороз и остеопатии. 2003.№1.С.38.
9. Беневоленская Л.И., Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение/ Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. // Клинические рекомендации. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 171.

10. Белоцерковцева Л.Д., Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение / Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В.//Академия естествознания. М., 2010. С.73.
11. Белая Ж.Е., Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева) – препарат с многокомпонентным действием на снижение риска переломов/ Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В. //Ж. Остеопороз и остеопатии, 2008, №1.С. 22-28.
12. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты / Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. //Эффективная фармакотерапия. - 2013. - № 38. С. 14-29.
13. Белая, Ж.Е. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносумаба и резолюция совета экспертов российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) / Ж.Е. Белая, О.Б. Ершова, О.М. Лесняк, Л.А. Марченкова, С.С. Родионова, Л.Я. Рожинская, Н.В. Торопцова, С.В. Юренева // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т.21. – № 1. – С. 17-22.
14. Бузулина В.П. Биохимические маркеры резорбции кости, регуляция остеокластогенеза и костных потерь после пересадки печени / Бузулина В.П., Пронченко И.А., Ермакова И.П. и др. //Остеопороз и остеопатии. - 2013. - № 1. С. 18-23.
15. Вербовой А.Ф. Остеопороз: современное состояние проблемы / Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А.//Терапевтический архив. 2017;89(5):90-97.
16. Гасанова А.Б. Постменопаузальный остеопороз у многорожавших/ автореф. дисертации канд. мед. наук. М., 2014. С.25.
17. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. М.: Практика, 1998. С. 459 .

18. Громова О.А., Витамин Д- смена парадигмы/ Громова О.А., Торшин И.Ю., Москва, Торус Пресс 2015г. 463с.
19. Громова О.А., Обеспеченность витамином Д и метаболические арушения: систематический анализ фундаментальных исседованийпо проблемам избыточной массы тела и сахарного диабета / Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А, Гришина Т.Р. Громов А.Н // Фарматека, 2014 №20.С. 27-38
20. Дедов И.И., Остеопороз - от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии 20-21 века / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.//Ж. Проблемы Эндокринологии, 2011, том 57.С.. 35-45
21. Дидье, Х. Роль количественной ультрасонометрии для контроля остеопороза: позитивный взгляд / Остеопороз и остеопатии. - 2010. - № 1 (приложение): Тезисы IV российского конгресса по остеопорозу. - С. 60.
22. Добровольская О.В. Осложненный остеопороз: минеральная плотность костной ткани различных отделов скелета, качество жизни, приверженность терапии и затраты на лечение// автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2016. С. 22
23. Добровольская О.В. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома / Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Лесняк О.М.// Современная ревматология. 2016.Т. 10 (3). С. 29-34.
24. Добровольская О.В., Торопцова Н.В. Постменопаузальный остеопороз: качество жизни пациенток после переломов/ Добровольская О.В., Торопцова Н.В. // Эффективная фармакотерапия. 2015;46(2):3-6.
25. Добровольская О.В. Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D (по материалам клинических рекомендаций Американского общества эндокринологов 2011г.) / Добровольская О.В.,перевод с англ. Сорокина М.Ю., реферат выполнен И.А. Скрипниковой // Остеопороз и остеопатии. 2012. №1. С. 34-37.
26. Захарова И.Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D / Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А //Вопр. совр. педиатрии. - 2013. - Т. 12, № 2. С. 20-25.

27. Зоткин, Е.Г. Нужны ли еще доказательства эффективности кальция и витамина D в профилактике остеопоротических переломов?/ Зоткин, Е.Г., Сафонова Ю.А. //Фарматека. - 2010. - № 8. С. 62-66.
28. Зоткина, К.Е. Гипофосфатазия и ее роль в патологии костной ткани у взрослых / Зоткина К.Е., Лесняк О.М. // Лечащий врач. – 2018. – № 5. – С. 80-83
29. Евстигнеева Л.П., Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. / Евстигнеева Л.П., Солодовников А.Г., Ершова О.Б., и др. //2-ое издание, переработанное и дополненное. М., 2010. 272 с.
30. Ершова О.Б. Комментарии к практическому использованию российских клинических рекомендаций по остеопорозу // Остеопороз и остеопатии. 2010. № 2.С. 39-48.
31. Ершова, О.Б. Исход остеопоротического перелома проксмимального отдела бедра. // Клиническая геронтология. – 2014. – т.20, №3 С.3-8.
32. Ершова О.Б. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования / Ершова О.Б., Белова К.Ю., Белов М.В., Ганерт О.А., Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М., Давтян В.Г., Пилюкова Р.И., Романова М.А., Синицина О.С.// Форум остеопороза, 23-25 сентября, 2012; Санкт-Петербург. Материалы научно-практической конференции «Остеопороз - важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века». С. 23–27.
33. Захарова И.Н. Известные и неизвестные факты о витамине Д/ Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. // Вопросы современной педиатрии, 2013г. Е.12№2.С.26-31
34. Захаров И.С. Роль оксидативного стресса в формировании постменопаузального остеопороза/ Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. // Гинекология. - 2014. - Т. 16, № 1. С. 41-43.
35. Епанов В.В. Минеральная плотность костной ткани и риск развития остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде, проживающих в

городе Якутске/ Епанов В.В., Епанова А.А. // Остеопороз и остеопатии. 2016;19(2):19.

36. Епанов В.В. Факторы риска остеопороза как основного предиктора переломов / Епанов В.В., Епанова А.А., Бухаров А.В., Епанов Д.В., Левченко В.А., Атласова К.В.//Якутский медицинский журнал. 2017;60(4):53-54.
37. Ершова, О.Б. Исход остеопоротического перелома проксмимального отдела бедра / О.Б. Ершова и др. // Клиническая геронтология. – 2014. – т.20, №3 -% С..3-8.
38. Еникеев, Ф.Х. Уровень системных и локальных факторов регуляции ремоделирования костной ткани при действии металлов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде // Междунар. науч.-исслед. журнал. – 2015. - № 2-4 (33). С. 64-66.
39. Камилов Ф.Х. Интенсивность ремоделирования костной ткани у горнорабочих подземных рудников по добыче цветных металлов / Камилов Ф.Х., Фаршатова Е.Р., Нургалеев Н.В. и др. // Здоровье человека в XXI веке: сборник научных статей V Российской научно-практической конференции. - Казань, 2013. С. 747-753.
40. Каронова Т. Л. Метаболические и молекулярно-генетические аспекты обмена витамина D и риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин// Дис.докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2014, 338 с.
41. Каронова Т.Л. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска/ Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. // Остеопороз и остеопатии. 2013. №3. С. 3–7.
42. Калинченко С.Ю. Витамин D и мочекаменная болезнь/ Калинченко С.Ю., Пигарова Е.А., Гусакова Д.А., Плещева А.В.// Consilium Medicum. 2012. Т. 14. № 12. С. 97-102.
43. Камилов Ф.Х. Плазменная концентрация белков регуляторов остеокластогенеза и остеобластогенеза при подострой интоксикации

дихлорэтаном / Камилов Ф.Х., Фаршатова Е.Р., Еникеев Д.А., Ганеев Т.И. // Фунд. исследования. - 2015. - № 1. С. 1363-1365.

44. Камилов Ф.Х. Особенности обмена костной ткани при хронической интоксикации элементами содержащимися в медно-цинковых колчеданных рудах / Камилов Ф.Х., Фаршатова Е.Р., Нургалеев Н.В. и др. // Мед. наука и образ. Урала. – 2013. - № 1. С. 27-31.
45. Камилов Ф.Х. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / под ред. Камилов Ф.Х. ,проф. Лесняк О. М.; Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: Литера, 2012. 24 с.
46. Канис Дж. А [и др.] FRAX- новый инструмент для оценки риска перелома: применение в клинической практике и пороговые уровни для вмешательства // Остеопороз и остеопатии. 2012. № 2. С. 39-44.
47. Карпова Н.Ю. Сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз/ Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Шостак Н.А., Казакова Т.В. // Фарматека. - 2013. - № S2. С. 8-13
48. Карева Е.Н. Половые стероиды и иммунитет / Карева Е.Н., Ганковская Л.В., Шимановский Н.Л.//Российский иммунологический журнал. 2012; 1: 3-14
49. Кукес В.Г. Остеопороз в практике врача-терапевта: роль альфакальцидола / Кукес В.Г., Апикин Г.С., Минин Е.С., // Справочник поликлинического врача. – 2015. - №3. С..47-57.
50. Крюкова И.В. Сравнительная оценка качества оказания ранней медицинской помощи больным с переломами проксимального отдела бедра в Московской области/ Крюкова И.В. Марченкова Л.А., Герасименко М.Ю.// Остеопороз и остеопатии. 2016;19(2):24.
51. Ларина В.Н. Роль биохимических маркеров костного метаболизма в диагностике и контроле лечения остеопороза у женщин / Ларина В.Н., Распопова Т.Н., Барт Б.Я. // Пробл. женского здоровья. - 2014. - Т. 9, № 2. С. 75
52. Лесняк О.М. Остеопороз / под ред Лесняк. О.М., Беневоленской Л.И.. 2-оеизд.М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.272 с.

53. Лесняк О.М., Ершова О.Б. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010/ Лесняк О.М., Ершова О.Б. // Издание Международного Фонда остеопороза.2011. С. 46-52.
54. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2011. Т. 27. С. 7-10.
55. Лесняк О.М. Новая парадигма в диагностике и лечении остеопороза: прогнозирование 10-летнего абсолютного риска перелома (калькулятор FRAX™) // Остеопороз и остеопатии. 2012. № 1. С. 23-28.
56. Лесняк О.М. Остеопороз / под ред. Лесняк О.М., Беневоленской Л.И.. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.272с.
57. Лесняк О.М. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом - Ярославль: ИПК «Литера», - 2013 – 24 с.
58. Лесняк О.М. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации, и Российская модель FRAX / Лесняк О.М., Ершова О.Б., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Синицына О.С., Ганерт О.А. и др //Остеопороз и остеопатии, 2014, 3: С. 3-8.
59. Лесняк О.М. Рекомендации Российской Ассоциации по остеопрозу: Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина Д и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопрозом, Москва, Геотар - медиа, 2016г.
60. Лесняк О.М.Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и э кономические аспекты проблемы (обзор литературы)/ Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б., Каронова Т.Л., Кочиш А.Ю., Никитинская О.А., Скрипникова И.А., Торопцова Н.В., Арамисова Р.М. // Травматология и ортопедия России. 2018;24(1):155-168. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
61. Лесняк, О.М. Остеопороз / под ред. О.Н. Ткачевой, Е.В. Фроловой, Н.Н. Яхно. О.М. Лесняк // Гериатрия: национальное руководство /– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – Гл. 6.7. – С. 372-391.

62. Лесняк, О.М. Остеопороз: профилактика и ведение больных в условиях общей врачебной практики / О.М. Лесняк // Семейная медицина. Избранные лекции / Под ред. О. Ю. Кузнецовой. – 3-е изд., перераб. и доп. -СПб.: Медиздат-СПб, 2018. – С. 747-775
63. Лесняк, О.М. Результаты двухлетнего открытого многоцентрового наблюдательного исследования эффективности,безопасности, переносимости и влияния на качество жизни золедроновой кислоты у женщин с постменопаузальным остеопорозом в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации / О.М. Лесняк, О.Н. Аношенкова, И.Н. Барбарин, Г.Ш. Голубев, Л.П. Исаенко, Т.А. Князькова, М.Р. Некрасова, Н.В. Никитина, Л.Б. Резникова, Е.Ф. Семисотова, А.Н. Шандин // Лечащий врач. — 2018. — № 3. — С. 9-18
64. Ледина А.В. Лечение атрофических вульвовагинитов у женщин в постменопаузе/ Ледина А.В., Прилепская В.Н., Костава М.Н., Назарова Н.М // Гинекология. 2010. Т. 12(4). С.14-16.
65. Линдсей Р. //Дефицит эстрогенов. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. БИНОМ. М., 2000. С. 157-160.
66. Марченкова Л. А. Приверженность профилактике остеопороза и влияющие на нее факторы у жительниц Московской области/ Марченкова Л. А., Древаль А. В., Добрицына М. А. //Остеопороз и остеопатии. 2014;17(1):12-17.
67. Митрохина Т.В. Влияние заместительной гормональной терапии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и минеральную плотность костей у пациенток с хирургической менопаузой / Митрохина Т.В., Майчук Е.Ю., Воеводина И.В. и др. //Пробл. женского здоровья. - 2012. - Т. 7, № 3. С 5-10.
68. Митрохина Т.В. Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки на фоне длительной гормональной терапии у женщин после овариэктомии / Митрохина Т.В., Юренева С.В., Майчук Е.Ю. и др. // Остеопороз и остеопатии. - 2012. - № 2. С. 13-17.

69. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации: протоколы. Проект (Москва 2015) // Климактерий. 2014.№4. С. 8-31.
70. Моисеенко С.В. Сердечно-сосудистая система у женщин после хирургической менопаузы: дисс. канд. мед. наук. М., 2011.131 с.
71. Мальцев С.В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций/ Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. // Практическая медицина. 2014. № 9 (85). С.12-18.
72. Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Н.В. Торопцова, Л.И. Алексеева, Е.В. Бирюкова, Т.А. Гребенникова, Л.К. Дзеранова, А.В. Древаль, Н.В. Загородний, А.В. Ильин, И.В. Крюкова, О.М. Лесняк, Е.О. Мамедова, О.А. Никитинская, Е.А. Пигарова, С.С. Родионова, И.А. Скрипникова, Н.В. Тарбаева, Л.Я. Фарба, Т.Т. Цориев, Т.О. Чернова, С.В. Юренева, О.В. Якушевская, И.И. Дедов // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — № 6. — С. 392-426
73. Миргалиева Р.Я. Генетические основы остеопороза/ Миргалиева Р.Я., Хуснутдинова Э.К., Хусаинова Р.И. // Медицинская генетика. 2018. Т. 17. № 7. С. 3-10.
74. Никитинская О.А. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии / Никитинская О.А., Торопцова Н.В.// Фарматека, 2012, №6, С. 90-93
75. Никитинская О.А. Оценка риска переломов с использованием модели FRAX® (ретроспективное десятилетнее исследование)/ Никитинская О.А., Торопцова Н.В.//Альманах клинической медицины. 2014;43: С. 50-55.
76. Никитинская О.А. Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов с помощью российской модели FRAX./ Никитинская О.А., Торопцова Н.В. // Медицинский совет. 2017;(1S):103-107.
77. Нургалеев, Н.В. Показатели прочности и интенсивности ремоделирования костной ткани у горнорабочих подземных рудников цветных металлов // Бюлл. Сев. Гос. Мед. Ун-та. - 2013. Материалы VI Архангельской

международной конференции молодых ученых и студентов (к 80-летию Северного МГУ). С. 133-134.

78. Оглоблин Н.А. О потреблении населением России кальция с пищей/ Оглоблин Н.А., Спиричев В.Б., Батурин А.К.//Вопросы питания. 2005;(5):14-17.
79. Павлов, С.Б. Участие паратиреоидного гормона и кальцитонина в регуляции метаболизма костной ткани при моделировании его нарушений / С.Б. Павлов // Вестн. проблем биологии и медицины. - 2013. - Т. 1, № 2. С. 185-189.
80. Плещева А.В. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения/ Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. // Ожирение и метаболизм. 2012. № 2. С. 33-42.
81. Побел, А.Н. Перелом — фактор риска развития и прогрессирования остеопении и остеопороза // Остеопороз и остеопатии. - 2013. С. 28-34.
82. Подзолкова Н.М. Менопаузальный остеопороз: руководство практикующего врача-гинеколога/ Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Никитина Т.И. //М.: ГЭОТАР-Медиа.2013.68с.
83. Поворознюк В.В. Роль FRAX в прогнозировании риска переломов/ Поворознюк В.В., Н.В. Григорьева //NEWS OF MEDICINE AND PHARMACY// 16 (379) 2011
84. Поддубская Е.А. Приверженность лечению пациентов с остеопорозом и возможные пути ее повышения/ Поддубская Е.А., Косматова О.В., Скрипникова И.А. // Профилактика заболеван ий и укрепление здоровья. 2008;(3):19-24.
85. Реушева С.В. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека/ Реушева С.В., Паничева Е.А., Пастухова С.Ю., Реушев М.Ю.// «Успехи современного естествознания» Москва. – 2013. – № 11. С.27-31;
86. Руяткина Л.А. Витамин D у постменопаузальных женщин г. Новосибирска с различным состоянием углеводного обмена/ Руяткина Л.А., Руяткин Д.С., Исхакова И.С. и др. // Бюллетень сибирской медицины. 2014. №2. С.42-48.

87. Руяткина Л.А. Параметры костного метаболизма у женщин с сахарным диабетом 2 типа в пре- и постменопаузе в обосновании дифференцированного выбора антиостеопоретической терапии/ Руяткина Л.А., А.В. Ломова, Д.С. Руяткин, В.В. Романов // Остеопороз и остеопатии. - 2013. - № 3. -С. 8-12.
88. Романов Г.Н. Частота встречаемости полиморфизма гена рецептора витамина D у женщин с постменопаузальным остеопорозом в Республике Беларусь / Романов Г.Н., А.Е. Силина, Э.В. Руденко // Остеопороз – важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века: материалы научно-практической конференции в рамках Форума остеопороза. – СПб., 2012. С. 23-27.
89. Рожинская Л.Я. Остеопороз в эндокринологии. Opinion Leader 2018 1(9), стр. 66-70
90. Санеева Г.А., Александрович Г.А., Буняева Е.М., Фурсова Н.А. Структура и распространенность основных факторов риска при остеопорозе. / Санеева Г.А., Александрович Г.А., Буняева Е.М., Фурсова Н.А.//Успехи современного естествознания. 2015;(3):82-86.
91. Соболевская А.А. Диагностика постменопаузального остеопороза методом количественной компьютерной томографии и мониторинг заместительной гормональной терапии: автореф. дис. канд. мед. наук. М 2003. 165 с.
92. Скрипникова И.А. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: методические рекомендации / Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е., Косматова О.В., Абирова А.С.// 2-е издание, доп. М.: 2015. 36с.
93. Скрипникова И.А. Распространенность основных факторов риска остеопороза и оценка 10-летней вероятности переломов с помощью FRAX® у городского населения различных климатогеографических ареалов РФ./ Скрипникова И.А., Гурьев А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др.// Остеопороз и остеопатии, 2016, 2: 30-31.
94. Скрипникова И.А. Распространенность клинических факторов, используемых для оценки риска остеопоротических переломов, в российской популяции. //

Скрипникова И.А., Гурьев А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Мягкова М.А., Индукаева Е.В., Толпаров Г.В., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Ильин В.А., Кулакова Н.В., Недогода С.В., Романчук С.В., Бойцов С.А. // Профилактическая медицина. 2016;19(5):33-41.

95. Сметник В.П. Положения глобального консенсуса о менопаузальной гормонотерапии: цель и обоснование // Акушерство и гинекология. 2015. №.7. С. 83-87.
96. Сметник В.П. Генитоуринарный менопаузальный синдром: новый термин, обоснование и дискуссия // Акушерство и гинекология. 2016.№ 4. С. 7-10. DOI: http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.7-10.
97. Сметник В.П. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста/ Сметник В.П, Сухих Г.Т. // Клинические рекомендации: протоколы. Климактерий 2015г.
98. Тарасова М.А. Факторы риска постменопаузального остеопороза/ Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., Златина Е.А., Дегтярева Ю.А.//Российский семейный врач. 2007;11(1):12-15.
99. Торопцева, Н.В. Нужно ли назначать препараты кальция и витамина D: аргументы за и против / Н.В. Торопцева // Мед. совет. – 2013. - № 4-2. С. 70-75.
100. Торопцова Н.В. Приверженность лечению больных остеопорозом в реальной клинической практике/ Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Добровольская О.В. // Научнопрактическая ревматология. 2014;52(3):336-41.
101. Фаршатова, Е.Р. Действие дихлорэтана на перекисное окисление липидов костной ткани при хронической интоксикации экспериментальных животных // Мед. вестн. Башкортостана. – 2014. - Т. 9, № 4. С. 53-55.
102. Фаршатова Е.Р. Уровень системных и локальных факторов регуляции ремоделирования костной ткани при действии металлов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде / Фаршатова Е.Р., Г.В. Иванова, Д.А. Еникеев, Ф.Х. Камилов // Междунар. науч.-исслед. журнал. – 2015. - № 2-4 (33). С. 64-66.

103. Фаршатова Е.Р. Коррекция остеотоксического действия хлоруглеводородов нанодисперсной формой кальция глюконата и антиоксидантным витаминным препаратом/ Фаршатова Е.Р., Т.И. Ганеев, И.А. Меньшикова [и др.] // Интелект. Инновации. Инвестиции. – 2013. - № 1. С. 145-148.

104. Фурсов Н.А. и др. Бюллетень загрязнения окружающей среды Московского региона 2017 год, С.1-48 г. Москва

105. Фомина Л.А. Эпидемиология остеопороза и остеопении/ Фомина Л.А., Зябрева И.А.// Тверской медицинский журнал. 2015;(1):63-73.

106. Шмелева С.В. Менопауза и частота переломов. Паллиативная медицина и реабилитация. 2012;(1):44-46.

107. Шмакин А.Б Развитие климатологических исследований в институте географии РАН// Известия РАН, 2008г, Т5.С.95-105

108. Шкерская, Н.Ю. Новые данные о влиянии витамина D на организм человека / Шкерская, Н.Ю. Зыкова Т.А. // Сибир. мед. журнал. - 2013. - Т. 122, № 7. С. 24-32.

109. Юренева С.В. Ведение женщин с менопаузальными расстойствами (обзор клинических рекомендаций)/ Юренева С.В., Ермакова Е.И// Проблемы репродукции, 2017, Т- 23 №5, С.115-116.

110. Ялаев Б.И. Эпигенетика остеопороза/ Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И // Медицинская генетика. 2018. Т. 17. № 6. С. 3-10.

111. Abbas S., K. Khan, M.P. Khan [et al.] Developmental exposure to As, Cd, and Pb mixture diminishes skeletal growth and causes osteopenia at maturity via osteoblast and chondrocyte malfunctioning in female rats // Toxicol. Sci. – 2013. – Vol. 134, № 1. – P. 207-20.

112. Archer DF, SchmelterTh, Schaefers M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. Menopause 2014; 21(3): 227-235.

113. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, Patel S, Selby P, Tanna N, Francis RM. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. Age Ageing. 2014 Jul 28. pii: afu093.
114. Ammann P. Эффективность профилактики переломов и качество костной ткани: мечта или реальность? // Медикография. 2004.V. 26. P. 3.
115. Bellido, T. V. Saini, P.D. Pajevic /Effects of PTH on osteocyte function // Bone. – 2013. – Vol. 54, № 2. – P. 250-7.
116. Bikle, D.D. Vitamin D and bone // Curr. Osteoporos. Rep. – 2012. – Vol. 10, № 2. – P. 151-9.
117. Burch J.B., Augustine A.D., Frieden L.A., Hadley E., Howcroft T.K., Johnson R. et al. Advances in geroscience: impact on health span and chronic disease // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2014. V. 69(Suppl. 1). P.1-3.
118. Black D.M., Steinbuch M., Palermo L., Dargent-Molina P., Lindsay R., Hoseyni M.S., Johnell O. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women // Osteoporos Int. 2001. V. 12, N 7.P.519-528.
119. Body J., Bergmann P., Boonen S. et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club //Osteoporosis International. 2010.V. 21(10). P.1657-1680. doi:10.1007/s00198-010-1223-4.
120. Blank R.D. Official Positions for FRAX Clinical Regarding Prior Fractures //J. Clin. Densitom. 2011. V. 14 (3). P. 205-211.
121. Broy S.B.,Tanner S.B. Official Positions for FRAX Clinical Regarding Rheumatoid Arthritis // J. Clin. Densitom. 2011. V. 14(3).P. 184-189.
122. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B.et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Intern Med. 2009.V.169(6).P.551-561.
123. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B., Orav J.E., Stuck A.E., Theiler R., Wong J.B., Egli A., Kiel D.P., Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials// BMJ. 2009.V. 339. b3692. doi: 10.1136/bmj.b3692.

124. Boyum. A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. Scand. J. Lab. Investig. – 1968 – Vol. 21 – № 97. - P. 1-9.
125. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L., Harris S.T., Hurley D.L., Kleerekoper M., Lewiecki E.M., Miller P.D., Narula H.S., Pessah-Pollack R., Tangpricha V., Wimalawansa S.J., Watts N.B. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis // Endocr.Pract. 2016.Sep. 2. 22(Suppl 4). P. 1-42.
126. Chen X., B. Qin, X. Li [et al.] / Effects of fluoride and cadmium co-exposure on bone in male rats // Biol. Trace Elem. Res. – 2013. – Vol. 154, N 3. – P. 396-402.
127. Cosman F., de Beur S., LeBoff M., de Beur S.J., Tanner B. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis // National Osteoporosis Foundation. Washington, April 1, 2014.
128. Cumming G.P., Currie H.D., Moncur R., Lee A.J. Web-based survey on the effect of menopause on women's libido in a computer-literate population // Menopause Int. 2009. V. 15(1).P. 8-12.
129. Compston J.E., Watts N.B., Chapurlat R. et al. Obesity Is Not Protective against Fracture in Postmenopausal Women: GLOW// The American Journal of Medicine. 2011. V. 124(11). P. 1043-1050. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.06.013
130. Cagnacci A., Cannoletta M., Palma F., et al. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause // J. Climacteric 2012; 15: 157-162.
131. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp 1932;50:137—195.
132. Cesareo R., Alberto Falchetti 2, Roberto Attanasio 3, Gaia Tabacco 4, Anda Mihaela Naciu 4and Andrea Palermo 4, Hypovitaminosis D: Is It Time to Consider the Use of Calcifediol? Nutrients 2019,11, 1016 2 of 20 doi:10.3390/nu11051016
133. Cesareo R.., M. Iozzino 2, L. D'Onofrio 3, I. Terrinoni 1, E. Maddaloni 3, A. Casini 1, G. Campagna 1, A. Santonati 4, A. Palermo . Effectiveness and safety of calcium

and vitamin D treatment for postmenopausal osteoporosis. Minerva endocrinol 2015;40:231-7 https://www.researchgate.net/publication/280327589

134. De Luca d'Alessandro E., Bonacci S., Giraldi G. Aging populations: the health and quality of life of the elderly //Clin. Ter. 2011. V. 162(1).P. 13-18.
135. De Villiers T.J., Pines A., Panay N., et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // J. Climacteric 2013; 16: 316-337.
136. Dhanwal D.K., Dennison E.M., Harvey N.C. et al. Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation // Indian J. Orthop. 2011. V.45, N1. P. 15-22.
137. Dhanwal D.K., Dennison E.M., Harvey N.C. et al. Epidemiology of hip fracture: world wide geographic variation // Indian J. Orthop. 2011. V.45, N1. P. 15-22.
138. Dhillon H., Glatt V., Ferrari S.L. et al. Beta-adrenergic receptor KO mice have increased bone mass and strength but are not protected from ovariectomy-induced bone loss [abstract] // J. Bone Miner Res. 2004.V. 19 (Suppl 1). P. 32.
139. De Villiers T.J., Gass M.L.S., Haines C.J., Hall J.E., Lobo R.A., Pierroz D.D., Rees M. Global consensus statement on menopausal hormone therapy //Climacteric. 2013.V. 16(2). P. 203-204
140. De Villiers T.J., Pines A., Panay N., Gambacciani M., Archer D.F., Baber R.J. et al. International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health //Climacteric. 2013.V. 16(3). P. 316-337.
141. Dimai H.P., Chandran M. Official Positions for FRAX Clinical Regarding Smoking //J. Clin. Densitom. 2011. V. 14 (3).P. 190-193.
142. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al.: IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporos Int 2010; 21(7): 1151-4.
143. El-Hajj Fuleihan G. Vitamin D deficiency in the Middle East and its health consequences // Clin Rev Bone Miner Metab. 2009. N 7. P. 77–93.
144. Daswani B. and Khatkhatay M.I. "Omics" Signatures in Peripheral Monocytes from Women with Low BMD Condition. Journal of Osteoporosis. 2018, Article ID 8726456, 7 pages https://doi.org/10.1155/2018/8726456

145. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
146. Frank S.M., Ziegler C., Kokot-Kierepa M., Maamari R., Nappi R.E. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) survey – Canadian cohort. // MenopauseInt. 2013. V. 19(1). P. 20-27.
147. Gavali S., Gupta M.K., Daswani B., Wani M.R., Sirdeshmukh R., Khatkhatay M.I.Estrogen enhances human osteoblast survival and function via promotion of autophagy. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2019 Jun 27. pii: S0167-4889(19)30106-5. doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.06.014.
148. Greco E.A., Foraary R., Rossi F. et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index// Int. J.Clin.Pract. 2010. V. 64, N6. P. 817-820.
149. Gonnelli S., Caffarelli C., Nuti R. Obesity and fracture risk// Clin. Cases Miner Bone Metab. 2014.V. 11(1). P. 9-14.
150. Halm, B.M.,J.F. Lai, I Pagano, W. Cooney, R.A. Soon, and A.A. Franke. 2013. Vitamin D deficiency in cord plasma from multiethnic subjects living in the tropics. J. Am. Coll. Nutr.32(4): 215-223.)
151. Hans D.,Fan B., Fuerst T. Non- hell quantitave ultrasound devices// Quantitative Ultrasound: Assessment of Osteoporosis and Bone Status / eds. C.F. Njeh, D. Hoans, T. Fuerst et al. London: Martin Dunitz, 1999.P.145-162.
152. Hwang, Y.C., et al.2013., Optimal serum concentration of 25 hydroxyvitamin D for bone helth in older Korean adults. Calcified Tissue Int. 92(1):68-74).
153. Harvey N., Dennison E.M., Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics // Nat. Rev. Rheumatol. 2010. V.6, N1. P. 99-105.
154. Harmon Q.E., Umbach D.M., Baird D.D. Use of Estrogen-Containing Contraception Is Associated With Increased Concentration of 25-Hydroxy Vitamin D // J.Clin.EndocrinolMetab. 2016. V. 101(9). P. 3370-3377.
155. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. J Bone Miner Res. 2011 Mar;26(3):455-7. doi: 10.1002/jbmr.328.

156. Ho-Pham L.T., Nguyen N.D., Lai T.Q. et.al. Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: a study in postmenopausal women // BMC MusculoskeletDisord. 2010. N11. P.59.

157. Hazzazi MA, Alzeer I, Tamimi W, Al Atawi M, Al Alwan I. Clinical presentation and etiology of osteomalacia/rickets in adolescents. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013 Sep; 24(5):938-41.

158. IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis // Osteoporosis Int. 2010. V. 21, N 5. P. 1-6.

159. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

160. Johansson H., Kanis J.A., Oden A., Johnell O., McCloskey E. BMD, Clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention. Osteoporos Int 2009; 20: 1675—1682.

161. Ishii M., Kikuta J., Shimazu Y., Meier-Schellersheim M., and Germain R.N. Chemorepulsion by blood S1P regulates osteoclast precursor mobilization and bone remodeling in vivo. The Journal of Experimental Medicine. 2010; 207(13): 2793–8.

162. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. On behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) (2012) // European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis. 2012.

163. Kanis J.A., Compston J., Cooper C. et al. The burden of fractures in the European Union in 2010 // Osteoporos. Int. 2012. V. 23 (Suppl 2). P. 57 (18).

164. Kanis JA, Johansson H., Oden A., McCloskey EV. Bazodoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. Bone 2009; 44(6): 1049—54

165. Kanis J.A., Oden A., McCloskey E.V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. Osteoporos Int 2011; 22(3): 809—816.
166. Kanis J, McCloskey E, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis International. 2013; 24(1):23-57.
167. Kanis J, Bianchi G, Bilezikian J et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. Osteoporosis International. 2011;22(11):2789-2798.
168. KANIS JOHN A Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffi eld Medical School, Sheffi eld, UK, Moskow ,№ 1/2016
169. Karen E. et al; Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women. JAMA Intern Med. 2015; 175(10): 1612-1621.
170. Katoh, Y Hashimoto, Y. Miyamoto R. et al. Increased extracellular and intracellular Ca lead to adipocyte accumulation in bone marrow stromal cells by different mechanisms // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2015. – Vol. 457, № 4. – P. 647-52.
171. Kerschan-Schindl K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis. Wien Med Wochenschr. 2016 Feb;166(1-2):22-7. doi: 10.1007/s10354-015-0417-y. Epub 2016 Jan 14
172. Kim SY., Schneeweiss S., Liu J. et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population based cohort of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res and Ther 2010; 12: R154.
173. Kikuta J.and Ishii M. Osteoclast migration, differentiation and function: Novel therapeutic targets for rheumatic diseases. Rheumatology. 2013; 52(20): 226–34.
174. Kongsbak M., Levring T.B., Geisler C., and von Essen M. R. The Vitamin D Receptor and T Cell Function. Front Immunol. 2013; 4: 148. Published online 2013 Jun 18. doi: 10.3389/fimmu.2013.00148
175. Lagana A.S. et al European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2017;21;4243-4251)

176. Lieben, L., G. Carmeliet Vitamin D signaling in osteocytes: effects on bone and mineral homeostasis // Bone. – 2013. – Vol. 54, № 2. – P. 237
177. Leib E.S., Saag K.G., Adachi J.D., et al. on behalf of the FRAX Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX Clinical Regarding Glucocorticoids: The Impact of the Use of Glucocorticoids on the Estimate by FRAX of the 10 Year Risk of Fracture. J Clin Densitom 2011; 14 (3): 212—219.
178. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging //Cell. 2013. V. 153.P. 1194-1217.
179. Lesnyak O., Ershova O., Belova K. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model // Arch Osteoporos. 2012. N7(1-2). P. 67-73. doi:10.1007/s11657-012-0082-3.
180. Lewiecki E.M. Fracture Risk Assessment in Clinical Practice: T-scores, FRAX, and Beyond // Clinic Rev Miner Metab.2010.N8. P. 101-112.
181. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, Chen JS, Simpson JM, Lappe JM, Mosekilde L, Prentice RL, Prince RL. The Effects of Calcium Supplementation on Verified Coronary Heart Disease Hospitalization and Death in Postmenopausal Women: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Bone Miner Res. 2014 Jul 10. doi: 10.1002/jbmr.2311.
182. L'Hermite M., Simoncini T., Fuller S., Genazzani A.R. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review //Maturitas. 2008. V. 60(3-4). P. 185-201.
183. Labruna G., Pasanisi F., Nardelli C. et al. High leptin/adiponectin ratio and serum triglycerides are associated with an ≪at-risk≫ phenotype in young severely obese patients // Obesity (Silver Spring). 2011. V. 19(7).P.1492-1496.
184. Li X., Qin L., Bergenstock M., Bevelock L.M., Novack D.V., and Partridge N.C. Parathyroid hormone stimulates osteoblastic expression of MCP-1 to recruit and increase the fusion of pre/osteoclasts. The Journal of Biological Chemistry. 2007; 282(45): 33098–106.

185. Matsui S, Yasui T, Tani A, et al.Effect of ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone on arterial stiffness in postmenopausal women // J. Climacteric 2014; 17: 191-196.
186. Maier G.S., J.B. Seeger, K. Horas [et al.] The prevalence of vitamin D deficiency in patients with vertebral fragility fractures // Bone Joint J. – 2015. – Vol. 97-B, № 1. – P. 89-93.
187. McCloskey E.V., Johansson H., Oden A. et al. Ten-year fracture probability identifies women who will benefit from clodronate therapy — additional results from a double-blind, placebo-controlled randomized study. Osteoporos Int. 2009; 20(5): 811—7.
188. Mithal A. Treatment of vitamin D deficiency. Endocrine case management ICE/ENDO 2014 Meet-th- professor // Endocrine society.2014.P. 37-39.
189. MithalA., WahlD.A., BonjourJ.P., BurckhardtP., Dawson-HughesB., EismanJ.A., El-HajjFuleihanG., JosseR.G., LipsP., Morales-Torres J. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D //OsteoporosInt 2009. P.1807–1182.
190. Mosheimer B.A., Kaneider N.C., Feistritzer C., Sturn D.H., and Wiedermann C.J. Expression and function of RANK in human monocyte chemotaxis. Arthritis & Rheumatism. 2004; 50(7): 2309–16.
191. Nawata, K. M. Yamanchi, M. Yamamoto, Regulationships between serum levels of sclerostin and bone metabolism-related indices as well as bone fragility fracture in postmenopausal women // Osteoporosis Intern. – 2013. – Vol. 24. Confer. Publication: (var. pagings) AN 71336753.
192. Nawata K., M. Yamauchi, M. Yamamoto [et al.] Regulationship between serum lewels of sclerostin and bone metabolismrelated indices as well as fragility fracture in postmenopausal women / // Osteoporos. Int. – 2013. – Vol. 24. – P. S642-S643.
193. National Osteoporosis Foundation (NOF) and International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Recommendations to DXA Manufacturers for FRAX® Implementation. Available http://www.nof.org/files/nof/public/content/resource/862/files/392.pdf. Accessed January 28, 2013

194. Noroozi M., Rastegari Z., Paknahad Z. Type of body fat distribution in postmenopausal women and its related factors // Iran J Nurs Midwifery Res.2010.V. 15(l). P. 27-31.
195. Panay N., Hamoda H., Arya R., et al. The 2013 British Menopause Society, Women Health Concern recommendation on hormone replacement therapy.Menopause Int 2013 19(2): 59-68.
196. Paschalisa E.P., S.Gamsjaegera N.Hasslera A.Fahrleitner-Pammerb H.Dobnigc J.J.Stepand I.Pavoe E.F.Eriksene K.Klaushofera Vitamin D and calcium supplementation for three years in postmenopausal osteoporosis significantly alters bone mineral and organic matrix qualityBone 95, February 2017, Pages 41-46 https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.002
197. Position Statement Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society // J. Menopause 2013; 20 (9): 888-902.
198. Practice Bulletin No.141: Management of Menopausal Symptoms. ObstetGynecol. 2014;123:202-216.
199. Premaor M.O., Pilbrow L., Tonkin C. et al. Obesity and fractures in postmenopausal women // J. Bone Miner Res. 2010. V. 25(2). P. 292-297.
200. Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, Püschel K, Amling M. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. J Bone Miner Res. 2010 Feb;25(2):305-12. doi: 10.1359/jbmr.090728.
201. PludowskiP., HolickM.F., PilzS., WagnerC.L., HollisB.W., GrantW.B., ShoenfeldY., LerchbaumE., LlewellynD.J., KienreichK., SoniM. VitaminDeffectsonmusculoskeletalhealth, immunity, autoimmunity, cardiovasculardisease, cancer, fertility, pregnancy, dementiaandmortality-areviewofrecentevidence //AutoimmunRev. 2013.V. 12(10). P. 976-89. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004. Epub 2013 Mar 28.

202. Parish S.J., Nappi R.E., Krychman M.L., Kellogg-Spadt S., Simon J.A., Goldstein J.A., Kingsberg S.A. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy // Int. J. Women's Health. 2013. N 5. P. 437-47.
203. Recklinghausen F.D. Die fi brose oder deformierende ositis, die osteomalazie und die osteoplastische carzinose in ihren gegenseitigen beziehungen. Festchrift Rudolf Virchow. George Reimer. Berlin 1891
204. Rossouw J.E., Manson J.E., Kaunitz A.M., Anderson G.L. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy // Obstet. Gynecol. 2013.V. 121(1).P.172-176.
205. Reid I.R. Fat and bone // Arch BiochemBiophys. 2010 V. 503(l). P. 20-27.
206. Rizzoli, R., E. Biver Glucocorticoid – induced osteoporosis: who to treat with what agent? (Review) // Nature Reviews Phrumatol. – 2015. – vol II (2). – P. 98-109.
207. Salamanna F., Maglio M., Giavaresi G., Pagani S., Giardino R., and Fini M. In vitro method for the screening and monitoring of estrogen-deficiency osteoporosis by targeting peripheral circulating monocytes. Age (Dordrecht Netherlands). 2015; 37: 9819.
208. Sigalovski, S.., M. Schonert RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach on the treatment of osteoporosis / // Clin. Exp. Pathol. – 2011. - Vol. 10, № 2. – P. 146-153.
209. Siddique N1, Fallon N2, Steen G2, Walsh JB2, Casey MC2. Treatment of osteoporosis with recombinant parathyroid hormone, utilisation of total body DXA to observe treatment effects on total body composition and factors determining response to therapy. Ir J Med Sci. 2019 May;188(2):505-515. doi: 10.1007/s11845-018-1875-1.
210. Snellman, G.,L. Byberg, E.W. et al.,2014., Long –term dietary vitamin D intake and risk of fracture and osteoporosis: A longitudinal cohort study of Swedish middle – aged and elderly women. J/ Clin.Endocrinol. Metab. 99(3): 781-790).
211. Scarabin P.Y. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women //Front. Horm. Res. 2014. V. 43.P. 21-32.

212. Simon J.A., Kokot-Kierepa M., Goldstein J., Nappi R.E. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey // Menopause. 2013.V. 20 (10). P. 1043-1048.doi: 10.1097/GME.0b013e318287342d.
213. Sun W., L. Chen, W. Zhang [et al.] Active vitamin D deficiency mediated by extracellular calcium and phosphorus results in male infertility in young mice / // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 308, № 1.
214. Siris E., Delmas P.D. Assessment of 10-year absolute fracture risk: a new paradigm with worldwide application. Osteoporos Int 2008; 19: 383—384.
215. Svedbom, A. Quality of life for up to 18 months after low-energy hip, vertebral, and distal forearm fractures – results from the ICUROS / A Svedbom, F Borgstöm, E Hernlund, O Ström, V Alekna, M L Bianchi, P Clark, M D Curiel, H P Dimai, M Jürisson, R Kallikorm, M Lember, O Lesnyak, E McCloskey, KM Sanders, S Silverman, A Solodovnikov, M Tamulaitiene, T Thomas, N Toroptsova, A Uusküla, A N.A. Tosteson, BJönsson, JA Kanis // Osteoporosis International. – 2018. — №29(3). — P. 557-566
216. Svedbom, A. Quality of life after hip, vertebral, and distal forearm fragility fractures measured using the EQ-5D-3L, EQ-VAS, and time-trade-off: results from the ICUROS / A. Svedbom, F. Borgstrom, E. Hernlund, O. Strom, V. Alekna, M. Bianchi, P. Clark, M.Curiel, H. Dimai, M. Jurisson, A. Uuskula, M. Lember, R. Kallikorm, O. Lesnyak , E. McCloskey, O. Ershova, K. Sanders, S. Silverman, M. Tamulaitiene, T. Thomas, A. Tosteson, B. Jonsson, J. Kanis // Quality of Life Research . – 2018. № 27(3) – P.707-716
217. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. Nature Reviews Immunology. 2007; 7(4): 292–304.
218. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society //Menopause. 2010. V. 17(2).P. 242-255.
219. The North American Menopause Society Menopause. The Journal of The North American Menopause Society 2017 ; 24:7: 728-753

220. Tremollieres F., Brincat M., Erel C.T., Gambacciani M., Lambrinoudaki I., Moen M.H. et al. European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE //Maturitas. 2011. V. 69(2).P.195- 198
221. Tamaki J., Iki M., Kadowaki E. et al. Biochemical markers for bone turnover predict risk of vertebral fractures in postmenopausal women over 10 years: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study //Osteoporos Int. 2012 Aug 11. http://www.ncbi.nlm.nih.gOv/m/pubmed/22885773.
222. Tanaka S., Kuroda T., Saito M., Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women// Osteoporos Int. 2012.V. 24(1). P. 69-76. doi: 10.1007/s00198-012-2209-1
223. Trajanoska K, Morris JA, Oei L, Zheng HF, Evans DM, Kiel DP, Ohlsson C, Richards JB, Rivadeneira F; Khusainova R.I., Khusnutdinova E.K. GEFOS/GENOMOS consortium and the 23andMe research team. Assessment of the genetic and clinical determinants of fracture risk: genome wide association and mendelian randomisation study // BMJ. 2018 Aug 29;362:k3225. doi: 10.1136/bmj.k3225.
224. Wacker, M. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation / M. Wacker, M.F. Holick // Nutrients. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 111-48.
225. Wagner. C.L. et al; Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 148 (2015) 256–260.
226. WHO Healthy Workplace Framework and Model: Background Document and Supporting Literature and Practices. Geneva: WHO, 2010; Kanis JA, Hiligsmann M. 2014
227. Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. Front Physiol. 2014 Jul 2;5:244. doi: 10.3389/fphys.2014.00244. eCollection 2014.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ОПРОСНИК ПО ОЦЕНКЕ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Ф.И.О.

Постарайтесь вспомнить Вашу двигательную активность. Сделайте отметку крестиком в одном из соответствующих квадратов для каждого вида деятельности.

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

Виды двигательной активности	а) легко, без помощи	б) трудно, но самостоятельно	в) только с помощью	г) невозможно
Изменение положения (одевание)	+(-)	+(-)	+(-)	+(-)
Прогулка	+(-)	+(-)	+(-)	+(-)
Подъем по ступеням	+(-)	+(-)	+(-)	+(-)
Подъем тяжестей (покупки, портфель и т.д.)	+(-)	+(-)	+(-)	+(-)

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

Время, мин., в положении стоя	А) отсутствует	Б) от 1-30 мин	В) от 30-60 мин.	Г) более 60 мин.
Темп движения	А) очень медленно	Б) медленно	В) нормальная скорость	Г) Бегом
Длительность прогулки	А) отсутствует	Б) от 1-30 мин	В) от 30-60 мин.	Г) Бегом
Активность, требующая мышечных усилий	А) иногда	Б) реже, если раз в неделю	В) несколько раз в неделю	Г) несколько раз в день
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 выраженной физической нагрузки	2 – боли в позвоночнике при малой физической нагрузке и при длительной статической нагрузки	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

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

АНКЕТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ФАКТОРОВ РИСКА

Ф., И., О. _____

Дата рождения _____ Возраст _____

Домашний адрес _____

Телефон _____

Семейное положение: одинокий _____ в браке _____ развод _____ вдова _____

Образование: нач _____ нач. среднее _____ среднеспец. _____ высшее _____

Профессия

Труд	До 25 лет	25-50 лет	После 50 лет
Легкий			
Средний			
Тяжелый			
Очень тяжелый			

Дата визита _____

Сопутствующие заболевания:

Язвенная болезнь _____

ХЗ печени _____

ХЗ почек _____

Другие _____

Прием препаратов на протяжении года и более в течение жизни:

Прием препаратов в настоящее время:

Прием препаратов кальция и витамина D_3 в анамнезе _____

Рост сейчас _____

Рост в 25 лет _____

Вес _____

ИМТ _____

Возраст начала менструации _____

Возраст окончания менструации _____

Длительность менопаузы на данный момент _____

Аменорея более 6 мес. _____

Контрацептивные препараты более 3 мес. _____

Беременности _____

Количество детей _____

Кормили грудью более 3 мес. _____

Ампутация матки _____ возраст _____

Удаление яичников _____ сколько _____ возраст _____

Прием женских половых гормонов во время менопаузы _____

Препарат _____ Длительность _____

Перелом	Возраст
Шейка бедра	
Голень	
Предплечье	
Ребра	
Позвоночник	
Другие	

Переломы после 50 лет у матери _____

Переломы после 50 лет у отца _____

Иммобилизация более 3 мес. _____ причина _____ возраст _____

Боли в спине _____

Локализация: грудной отд. _____

Поясничный отд. _____

В каком возрасте начались _____

Последнее обострение _____

Продолжительность _____

Интенсивность _____

Употребление молочных продуктов:

Продукт на прошлой неделе	Дней в неделю
Молоко (1 стакан)	
Сыр мягкий	
Сыр твердый	
Творог	
Йогурт/кефир	

Как часто вы пьете молоко:

3 и более стакана в день	4
1-2 стакана в день	3
Каждую неделю, но не каждый день	2
Меньше, чем один раз в неделю	1

Какие напитки предпочитаете в течение дня:

Молоко	1
Чай, кофе	2
Газированные напитки (фанта, кола, спрайт)	3

Употребление безалкогольных и алкогольных напитков

Напиток	До 25 лет	Последний год
Кофе		
Безалкогольные напитки		
Пиво		
Вино сухое		
Вино крепленое		
Водка, коньяк		

Курение _____ лет _____ сигарет в день; бросила _____ лет назад

Курила _____ лет.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

EUROPEAN FOUNDATION FOR OSTEOPOROSIS QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE QUALEFFO-41 (10 DECEMBER 1997) ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО ОСТЕОПОРОЗУ

ОПРОСНИК КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

А. Боль. 9 вопросов в этом разделе относятся к ситуации на прошлой неделе.

1. Как часто у Вас была боль в спине на прошлой неделе (обведите одну цифру):

1) не было; 3) 2-3 дня в неделю; 5) каждый день

2) 1 день в неделю; 4) 4-5 дней в неделю;

2. Если у Вас была боль в спине, то как долго она длилась в течение дня (обведите одну цифру):

1) не было; 3) 3-5 часов; 5) весь день

2) 1-2 часа; 4) 6-10 часов;

3. Какой интенсивности была самая сильная боль в спине (обведите 1 цифру):

1) не было боли; 3) умеренная; 5) нестерпимая

2) слабая; 4) сильная;

4. Насколько интенсивной была боль в спине в другое время (обведите 1 цифру):

1) не было боли; 3) умеренная; 5) нестерпимая

2) слабая; 4) сильная;

5. Мешала ли эта боль в спине спать на прошлой неделе (обведите 1 цифру):

1) менее 1 раза в неделю; 3) дважды в неделю; 5) каждую ночь

2) 1 раз в неделю; 4) через ночь;

Физическая функция.

В. Ежедневная активность. Следующие 4 вопроса относятся к настоящему

времени. Обведите одну цифру в каждом вопросе.

Вопрос	Нет	Немного трудно	Умеренные трудности	Необходима некоторая помощь	Невозможно без чужой помощи
6. Вам трудно самостоятельно	1	2	3	4	5
7. Вам трудно принимать ванну или	1	2	3	4	5
8. У Вас есть трудности при проведении туалета?	1	2	3	4	5

9. Как вы спите (обведите одну цифру):

1) сон хороший; 3) часто просыпаюсь; 5) иногда не сплю всю
2) иногда просыпаюсь; 4) иногда не могу ночь заснуть часами

С. Работа по дому. Следующие 5 вопросов относятся к настоящему времени. Если кто-то еще делает эту работу, пожалуйста, отвечайте так, как если бы вы сами стали выполнять эту работу. Обведите одну цифру в каждом вопросе.

Вопрос	Трудности не испытываю	Немного трудно	Умеренные трудности	С большим трудом	Невозможно
10. Можете ли Вы делать уборку по дому?	1	2	3	4	5
11. Трудно ли Вам готовить еду?	1	2	3	4	5
12. Можете ли Вы мыть посуду?	1	2	3	4	5

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

ОЦЕНКА МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПО ШКАЛЕ ГРИНА

Инструкция: Укажите, пожалуйста, в какой степени в данный момент Вас беспокоят какие-либо из приведенных ниже симптомов, поставив крестик в соответствующей клетке

Симптомы	Совсем не беспокоят	Немного	Весьма существенно	Чрезвычайно сильно
1.Учащенное или усиленное сердцебиение				
2.Ощущение напряженности или нервозности				
3.Нарушения сна				
4.Повышенная возбудимость				
5.Приступы паники				
6.Трудность сосредоточиться				
7.Чувство усталости или отсутствия энергии				
8.Потеря интереса к большинству вещей				
9. Чувство грусти или депрессии				
10.Приступы слезливости				
11.Раздражительность				
12.Головокружение или обморочное состояние				

13.Ощущение давления или стеснения в голове или в других органах				
14.Онемение или покалывания отдельных участков				
15.Головные боли				
16.Боли в мышцах и суставах				
17.Онемение ног и стоп				
18. Затрудненное дыхание				
19.Приливы				
20.Ночная потливость				
21. Отсутствие интереса к половой жизни				

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	-	Всемирная Организация Здравоохранения
МО	-	Московская область
ДРА	-	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
МГТ	-	менопаузальная гормональная терапия
КР	-	креатинин
МС	-	менопаузальный синдром
КТ	-	кальцитонин
КЩФ	-	костная щелочная фосфатаза
МПКТ	-	минеральная плотность костной ткани
ДПИД	-	дезоксипринолин
ОК	-	остеокальцин
ОП	-	остеопороз
ОС	-	остеопенический синдром
ОХС	-	общий холестерин
ПМО	-	постменопаузальный остеопороз
ПТГ	-	паратиреоидный гормон
ТГ	-	триглицериды
Ca	-	кальций
L_1 - L_4	-	поясничный отдел позвоночника
Neck	-	шейка бедра
P	-	фосфор
Total body	-	весь скелет
Troch	-	трохантер
Ward	-	область Варда
МНФК	-	мононуклеарная фракция крови

FRAX	-	метод (инструмент) оценки 10-летнего риска переломов бедренной кости и других больших остеопоротических переломов
ЭР (Er): ERα, ERβ	-	ядерные рецепторы эстрадиола
ПР (Pr)	-	рецепторы к прогестерону
VDR	-	ядерный рецептор витамина D
ФР	-	фактор риска
ПКТ	-	плотность костной ткани
GAPDH	-	глицеральдегидфосфатдегидрогеназа
mER	-	мембранный рецептор эстрадиола
mPR, PGRmC1	-	мембранные рецепторы прогестерона
PR-A, PR-B	-	ядерные рецепторы прогестерона
RANKL	-	рецептор – активатор лиганда NFkB
ИЛ	-	интерлейкины
ГК	-	глюкокортикоиды
IOF	-	Международный фонд остеопороза
ПМ	-	постменопаузальный остеопороз
РАОП	-	Российская ассоциация по остеопрозу
ИМТ	-	индекс массы тела
ЛПВП	-	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	-	липопротеиды низкой плотности