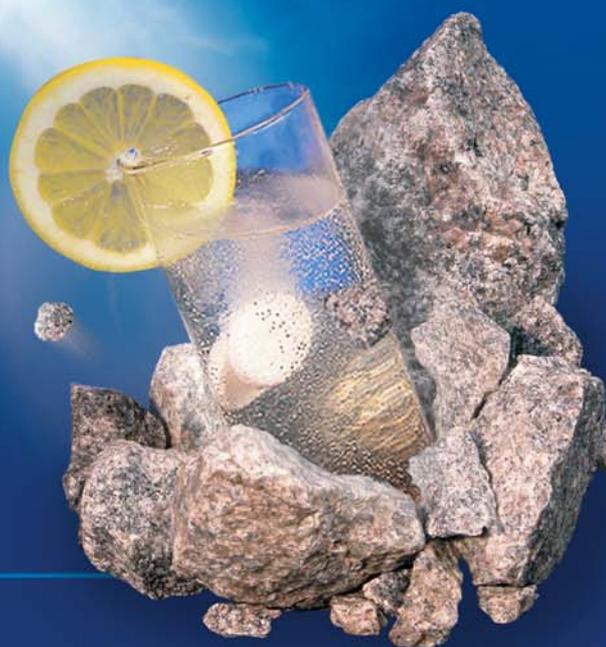


# Блемарен®

лечение и профилактика нефролитиаза  
при подагре



- Нормализует рН мочи
- Доказанная эффективность
- Высокая биодоступность (100%)
- Хорошая индивидуальная переносимость
- Не содержит углеводов



**esparma**®

[www.esparma-gmbh.ru](http://www.esparma-gmbh.ru)

# Системные изменения в климактерии. Роль дефицита кальция и витамина D в формировании постменопаузального симптомокомплекса

С.Б. Маличенко, В.А. Волкова, К.К. Халидова

РУДН, Москва

*Закономерный, генетически обусловленный, инволюционный дефицит эстрогенов, развивающийся у женщин во второй половине жизни, ставит перед врачами практически всех специальностей множество вопросов, касающихся профилактики, диагностики и лечения патологических системных изменений, которые получили название «болезни климактерия», или «эстрогеновый дефицит». Сердечно-сосудистые риски, обусловленные дефицитом эстрогена в постменопаузе, — результат уменьшения кардиопротективного эффекта половых стероидов на сосудистый тонус, синтез эндогенных вазоактивных веществ, функцию эндотелия, обмен липидов и липопротеидов, гемостатический потенциал крови и инсулинорезистентность. Эстрогениндуцированные нарушения ремоделирования костной ткани, дефицит кальция и витамина D приводят к развитию не только остеопороза, но и артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний. Клинические исследования убедительно показали, что адекватное потребление кальция и витамина D в климактерии способствует сохранению прочности костной ткани, замедлению процессов атерогенеза и предотвращению сосудистых катастроф.*

## Эпидемиология эстрогендефицитных состояний

Демографическая ситуация в начале XXI века характеризуется увеличением в общей мировой популяции доли лиц старшего возраста, особенно женщин.

Увеличение продолжительности жизни женского населения поставило перед врачами множество вопросов, касающихся профилактики, диагностики и лечения патологических состояний, развивающихся на фоне дефицита эстрогенов, которые сегодня принято называть эстрогендефицитными состояниями, или болезнями климактерия. По данным ряда исследований, от 50 до 80% женщин в различные периоды климактерия имеют нарушения, связанные с уменьшением образования половых гормонов. Время появления и степень выраженности этих симптомов индивидуальны, но вместе с тем подчинены определенной хронологической закономерности (рис. 1). К числу наиболее серьезных последствий климактерия, существенно ухудшающих качество жизни пациенток и увеличивающих расходы здравоохранения в этой возрастной группе, относятся постменопаузальный остеопороз (ОП), сердечно-сосудистые заболевания, психоэмоциональные нарушения и урогенитальные расстройства.

Менопауза является переломным моментом, после которого стенокардия, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения — заболевания, обусловленные атеросклерозом, — у женщин возникают чаще, чем у мужчин. С каждым последующим десятилетием жизни после наступления менопаузы частота смерти от сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 3–5 раз. Это касается пациенток как с естественной возрастной, так и

с искусственной менопаузой. Причем в последнем случае после удаления яичников частота сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 2–4 раза по сравнению с таковой у женщин того же возраста с сохраненными половыми железами. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) после 50 лет у женщин превосходит этот показатель у мужчин. Подобная тенденция отмечается и в России, и в других странах, она связана как с ростом частоты АГ у женщин, так и со смертностью мужчин, страдающих АГ. В эпидемиологическом исследовании, проведенном в Москве, были выявлены существенные, связанные с полом, различия в возрастной динамике распространенности АГ — прогрессирующий рост частоты АГ у женщин после 50 лет. Показано, что в целом среди мужского и женского населения 20–69 лет распространенность АГ одинакова: ею страдают каждый 5-й мужчина и каждая 5-я женщина (соответственно 22,3 и 21,8%), но в 40–49 лет у мужчин этот показатель изменяется мало (32,8–41,1%). У женщин он продолжает увеличиваться — вдвое в возрасте 40–49 лет (34,7%) и втрое в 50–59 лет (57,6%).

Среди всех существующих форм ОП на постменопаузальный приходится 85%. Каждая 2-я женщина старше 50 лет в последующем будет иметь ОП и у каждой 2-й женщины в этом возрасте выявляется остеопенический синдром, о котором она не знает. Статистические данные свидетельствуют не только о росте заболеваемости ОП, но и о неуклонном увеличении числа остеопоротических переломов. Сегодня среди лиц старше 50 лет хотя бы один остеопоротический перелом развивается у каждой 3-й женщины, при этом после первого перелома по-



Рис. 1. Симптоматика климактерия. ИНСД — инсулиннезависимый сахарный диабет

звонка риск повторных переломов в течение ближайшего года увеличивается в 5 раз. Намечилась четкая тенденция к увеличению частоты переломов на фоне ОП в возрастной группе 40–60 лет. В этом возрасте у женщин США переломы на фоне ОП стали наиболее частой патологией. Риск переломов данной локализации достигает 15%, что приближается к уровню заболеваемости раком молочной железы, эндометрия и яичников вместе взятыми. После перелома данной локализации 50% пациенток не могут передвигаться без посторонней помощи, а 1/3 утрачивают способность к самообслуживанию. В проспективных исследованиях, проведенных в США с 1928 по 1992 г., отмечается 5-кратное увеличение количества переломов проксимального отдела бедра на 100 тыс. населения. Подобная тенденция имеет место и в России, что подтверждено результатами эпидемиологических исследований, проведенных у лиц старше 50 лет.

Урогенитальные расстройства развиваются через 2–4 года после наступления менопаузы. Частота нарушений, возникающих в мочеполовой системе в этот период, весьма велика и зависит от возраста и продолжительности менопаузы. В перименопаузе урогенитальные нарушения встречаются у 10% женщин, в 55–60 лет частота их может достигать 50%. После 75 лет в связи с прогрессированием возрастных атрофических изменений в нижних отделах мочевыделительной и половой системы практически все женщины отмечают те или иные урогенитальные нарушения. Несмотря на значительное сни-

жение качества жизни, лишь 3–4% пациенток обращаются к специалистам. Исследование, проведенное в США, показало, что пациентки не обращаются к врачу в основном потому, что связывают свое состояние с нормальными возрастными изменениями и считают, что данная патология неизлечима.

#### Дефицит эстрогенов и сердечно-сосудистые риски

В странах Восточной Европы и в России, по данным мировой статистики, уровень смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) — самый высокий в Европе. Для 50-летней женщины риск заболеть ИБС равен 46%, а риск умереть от ИБС — 31%. Вероятность преждевременной смерти от ИБС у женщин старше 50 лет в 10 раз выше, чем от рака молочной железы, перелома шейки бедра, и в 20 раз выше, чем от рака эндометрия. Характерно, что у женщин сердечно-сосудистые заболевания характеризуются широким диапазоном клинических проявлений, что зачастую влечет за собой отсрочку в оказании медицинской помощи, более редкое использование ангиопластики и аортокоронарного шунтирования.

Следует как можно раньше выявлять у женщин независимые факторы риска атеросклероза — курение, ограниченную физическую активность, депрессию, низкий социально-экономический статус, а также факторы риска, обусловленные снижением уровня эстрогенов, — гиперлипидемию, эндотелиальную дисфункцию, АГ, избыточную массу тела. В возрастной группе старше 65 лет АГ встречается в 3 раза чаще у женщин, чем у мужчин. Гиперлипиде-

**1. Эндотелиальные субстанции**

Простациклинсинтетаза, NO-синтетаза

**2. Несосудистые факторы**

Коллаген

E-селектин, адгезивные молекулы

Тромбоцитарный фактор роста

АПФ, рецепторы А II

Апо А, В, Д, Е, липопротеид (а)

**3. Коагуляционные факторы**

Тканевый фактор, фибриноген, протеин-С

Фактор VII, XII, ингибитор активатора плазминогена

Тканевый активатор плазминогена

**Физиологическая роль**

Вазодилатация

Образование сосудистой матрицы

Клеточная адгезия

Клеточный рост в ответ на сосудистое повреждение

Вазоконстрикция

Атеросклероз

Нарушения в системе гемостаза, способствующие тромбообразованию

Фибринолиз

**Рис. 2.** Эстрогенрегулируемые субстанции и их роль в физиологии сосудов.  
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; А II — ангиотензин II

мия появляется у женщин в основном после 55 лет, а комбинация сниженного уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с гипертриглицеридемией повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний в 10 раз. Наличие сахарного диабета у женщин увеличивает показатели смертности от ИБС по сравнению с мужчинами, страдающими диабетом.

Факт развития ИБС у женщин преимущественно в менопаузальном периоде был положен в основу гипотезы о протективной роли эндогенных овариальных гормонов по отношению к коронарной болезни сердца. Первые работы по изучению физиологических эффектов половых гормонов были начаты почти 100 лет назад W. Bayliss и E. Starling. Интерес к этой проблеме никогда не иссякал. Так, многочисленные публикации последних лет посвящены влиянию терапии препаратами эстрогенов на вазодилатирующую функцию эндотелия периферических и коронарных артерий, липидный профиль, инсулинорезистентность, АГ, ожирение; накоплено достаточно данных о регуляторной функции половых гормонов и их рецепторов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Почти 50 лет назад Framingham Heart Study показало, что овариэктомия приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. Новые данные свидетельствуют о том, что гистерэктомия также повышает этот риск. Тем не менее, результаты известных исследований HERS и WHI показали, что заместительная гормональная терапия (ЗГТ) не уменьшает риск коронарной болезни у женщин в постменопаузе, поставив под сомнение ключевую роль дефицита эстрогенов в развитии ИБС в период менопаузы. Однако последующий анализ данных показал, что эффект терапии зависит от возраста женщины и от длительности постменопаузы. В подгруппе женщин, которым ЗГТ назначали в ранней постменопаузе (не позднее чем через 10 лет после последней менструации), риск заболеваний сердца и сосудов составил 0,89, в то время как при более позднем назначении ЗГТ риск увеличивался до 1,22–1,71.

**Кардиопротективные эффекты эстрогенов**

По современным представлениям, действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему условно можно разделить на три группы: а) влияние на обмен липидов и липопротеидов; б) эффекты, связанные с непосредствен-

ным влиянием на сосудистую стенку и активность вазоактивных веществ; в) опосредованное воздействие, связанное с регуляцией гемодинамических показателей во всех сосудистых регионах, повышением чувствительности к эндогенному инсулину и т.д. Гиполипидемическое действие эстрогенов обусловлено ускорением распада липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и стимуляцией образования рецепторов к этому типу липопротеидов, снижением активности печеночной липазы и вызванных этим синтезом антиатерогенных ЛПВП. В крупных рандомизированных исследованиях (PEPI, HERS, WHI) убедительно продемонстрировано антилипидемическое действие эстрогенов. Авторы одного из исследований (PEPI) подсчитали, что само по себе повышение уровня ЛПВП, достигнутое при применении эстрогенов и их комбинации с прогестинами, позволит снизить риск возникновения коронарной болезни сердца на 20–25%. Влиянием на липидный обмен не исчерпывается весь спектр сосудистой активности этих гормонов. Значительные интерес представляют доказанные прямые сосудистые эффекты эстрогенов и их влияние на гемодинамику в различных сосудистых регионах, которые связаны, в частности, с биогенными веществами, образующимися в эндотелии, кальцийзависимыми процессами (рис. 2). Об этом свидетельствуют результаты исследований, показывающие, что эстрогены вызывают увеличение количества кальцийзависимой синтетазы оксида азота (NO) в клетках эндотелия и значительно повышают образование NO. Известно, что NO наряду с влиянием на тонус сосудистой мускулатуры замедляет развитие атеромы за счет ингибирования пролиферации гладкомышечных клеток и одновременной стимуляции пролиферации эндотелиальных клеток. Эстрогены являются активными антиоксидантами, подавляя перекисное окисление ЛПНП, окисленные формы которых (оЛПНП) ингибируют NO. Таким образом, эстрогены могут оказывать антиатерогенное действие, не только влияя на липидный обмен, но и защищая гладкую мускулатуру сосудов, повышая образование NO или пролонгируя периоды его полусуществования с последующим проявлением антиатерогенных свойств. У эстрогенов установлено наличие свойств антагонистов  $Ca^{2+}$ , при этом данный гормон вызывает сходные релаксирующие

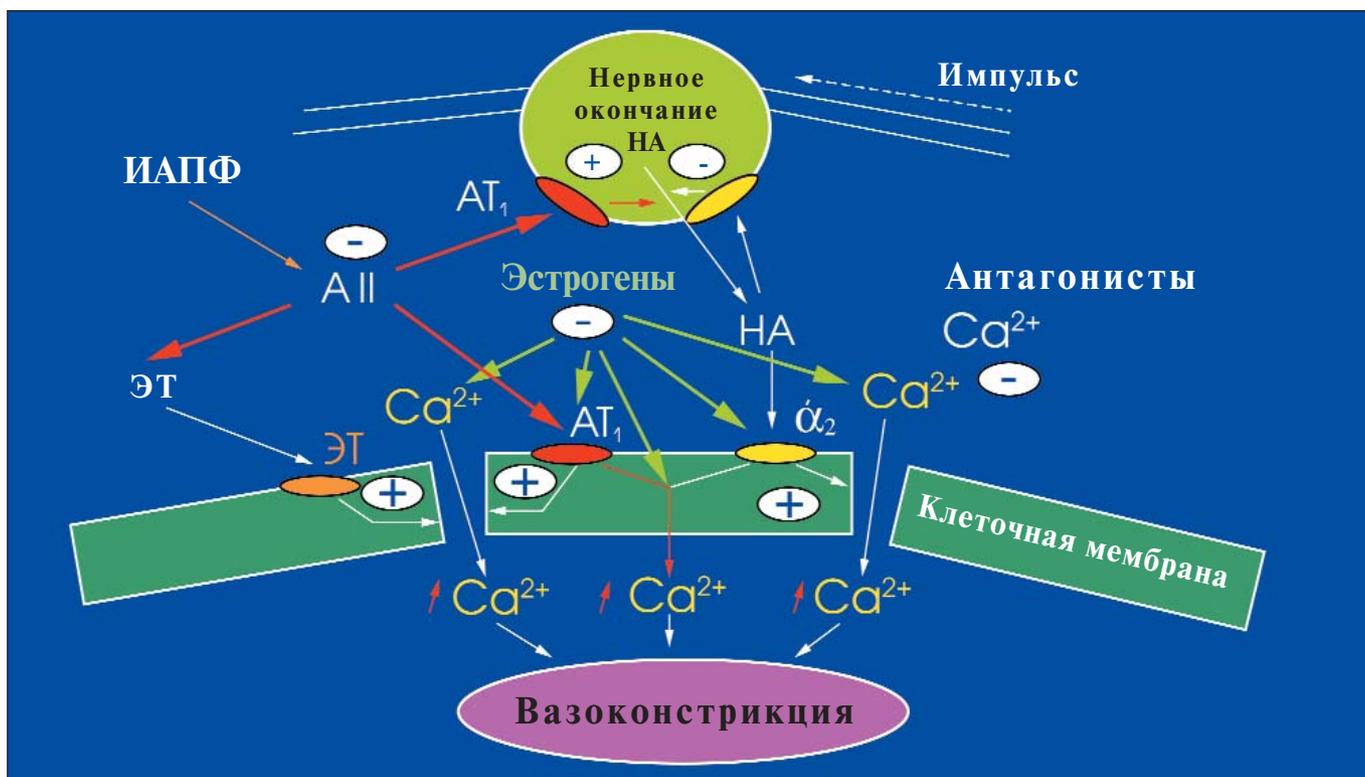


Рис. 3. Основные механизмы регуляции сосудистого тонуса. НА — норадреналин; ИАПФ — ингибиторы АПФ; АТ1 — ангиотензиновый рецептор 1; ЭТ — эндотелин

эффекты в отношении сокращений, связанных с активацией как рецепторзависимых, так и потенциалзависимых кальциевых каналов. Доказано, что эстрогены способны ингибировать сокращения эпикардиальных коронарных артерий за счет ингибирования притока  $Ca^{2+}$  без изменения чувствительности к нему сократительных элементов.

Кроме того, женские половые гормоны стимулируют образование простаглицина, связанное с повышением транскрипции генов ферментов простаглицинсинтетазы и циклооксигеназы, тем самым подавляя вазоконстрикторные реакции на эндотелин 1 и уменьшая прессорный эффект А II.

Таким образом, результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о наличии у эстрогенов отчетливых вазоактивных свойств. Вызываемая этими гормонами дилатация сосудов, прежде всего сердца и мозга, играет, по современным представлениям, существенную роль в регуляции сосудистого тонуса, что в комплексе с присущими им гиполлипидемическими свойствами способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ экспериментальных и клинических исследований показал, что эстрогены обладают кардиопротективными свойствами, которые заключаются не только в воздействии на липидный спектр, систему гемостаза и компоненты сосудистой стенки (эндотелий и гладкие миоциты), они обладают также свойствами антиоксидантов, антагонистов кальция,  $\alpha_2$ -ингибиторов (блокаторов  $\alpha_2$ -адренергических пресинаптических сосудистых рецепторов) и способностью уменьшать инсулинорезистентность. Именно этими свойствами женских половых гормонов можно объяснить развивающиеся в условиях

эстрогенного дефицита гемодинамические нарушения в различных сосудистых регионах (рис. 3).

#### Влияние эстрогенов на минеральный обмен и ремоделирование костной ткани

ОП характеризуется дисбалансом процессов костной резорбции и костеобразования или нарушением ремоделирования костной ткани, которое вызывает количественные и качественные изменения кости. Основная функция костного ремоделирования, с одной стороны, — поддержание механической прочности кости посредством постепенного замещения старой, утомленной кости новой, механически более прочной, с другой — поддержание минерального обмена путем пополнения запасов кальция в кости. Таким образом, ремоделирование костной ткани является интегральной частью кальциевого обмена.

Влияние эстрогенов на процессы ремоделирования обусловлено регуляцией баланса между остеобластами (ОБ) и остеокластами (ОК) и осуществляется в основном за счет снижения резорбции костной ткани и вторичного подавления ее образования (рис. 4). Дефицит эстрогенов ведет к нарушению указанного баланса путем повышения активации новых ремоделирующих костную ткань единиц и ускоренной потери костной ткани, создавая условия для развития ОП.

Костная ткань является депо кальция и главным органом минерального обмена. Уровень ионизированного кальция и, следовательно, кальция сыворотки крови зависит от взаимодействия процессов всасывания кальция в кишечнике, фильтрации и реабсорбции в почках, депонирования и «вымывания» из костей и контролируется эстрогенами, другими системными гормонами (глюкокортикоидные, соматотропный), кальцийрегулирующи-

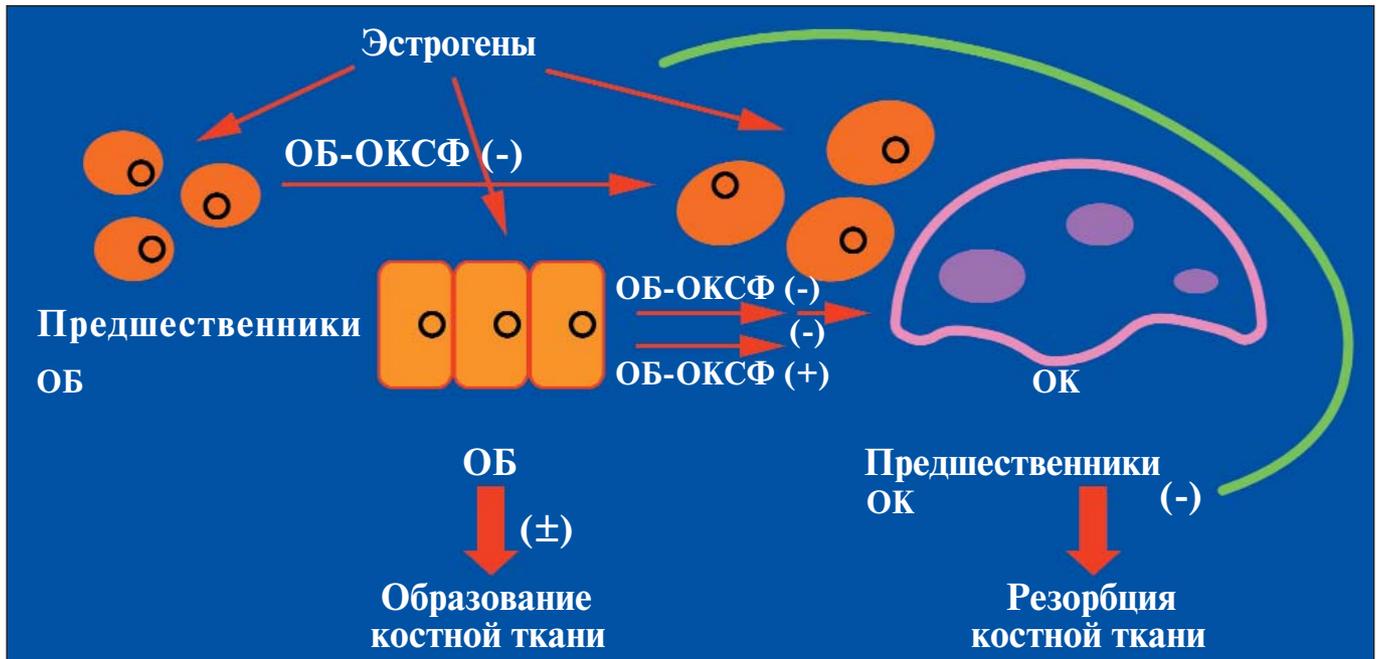


Рис. 4. Механизм влияния эстрогенов на костную ткань

ми гормонами (паратиреоидный – ПТГ, кальцитриол и кальцитонин), местными факторами, продуцируемыми самими костными клетками (простагландин), остеокластстимулирующим фактором (ОКСФ), интерлейкинами, паракринными факторами (инсулиноподобный фактор роста – ИФР 1, 2) и фактором тромбоцитарного происхождения и роста фибробластов (рис. 5).

Все факторы, участвующие в регуляции обмена кальция, контролируют костное ремоделирование. Самым значимым гормоном, который быстро (буквально за минуты) повышает уровень кальция, влияя на все три органа-мишени, является ПТГ. Он увеличивает костную резорбцию, абсорбцию кальция в кишечнике и почечную канальцевую реабсорбцию кальция.

Кальцитриол улучшает абсорбцию кальция в кишечнике и резорбцию костной ткани. Его дефицит обуславливает низкий уровень кальция в сыворотке крови, однако в отличие от ПТГ кальцитриол действует более медленно (от нескольких часов до нескольких дней). Данный гормон является производным витамина D, или «прогормона», который поступает с пищей (холекальциферол) и синтезируется в коже при воздействии ультрафиолетовых лучей из 7-дегидрохолестерола. После гидроксирования в печени он превращается в 25(ОН)D<sub>3</sub> (кальцидиол), а после гидроксирования в митохондриях почек (при непосредственном участии 1α-гидроксилазы) – в 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (кальцитриол). По механизму действия кальцитриол напоминает стероидные гормоны. После синтеза в почках он транспортируется кровью в кишечник, где в клетках слизистой оболочки стимулирует синтез специфического гликопротеида (кальцийсвязывающего белка кальбиндина D). Кальбиндин D располагается на поверхности клеток слизистой оболочки и благодаря высокой способности связывать ионизированный кальций облегчает его транспорт в клетку. При непосредственном воздействии Са-АТФазы ионизированный кальций из клетки попадает в кровотоки.

При увеличении уровня кальция в крови быстро активизируется выделение клетками щитовидной железы кальцитонина, пептидного гормона, который уменьшает активность ОК, способствует поддержанию кальциевого гомеостаза, предотвращает дальнейшую резорбцию костной ткани.

При дефиците эстрогенов нарушается баланс между уровнем кальция в сыворотке крови, ПТГ, кальцитриолом и кальцитонином, что способствует формированию отрицательного кальциевого баланса, недостатка витамина D, вторичного гиперпаратиреоза (см. рис. 4). В случае кальциевого дефицита гомеостатические механизмы будут работать в ущерб кости (резорбируя ее), чтобы нормализовать уровень кальция в сыворотке крови.

#### Эстрогениндуцируемый дефицит кальция и витамина D и связанные с ним риски в постменопаузе

Дефицит кальция и витамина D в постменопаузе наблюдается у 70% женщин. На формирование дефицита кальция и витамина D в постменопаузе, помимо снижения уровня эстрогенов, влияет еще несколько важных факторов. Это нарушение функции желудочно-кишечного тракта (снижение секреции лактазы, мальабсорбция и др.), которое приводит к значительному уменьшению поступления кальция с пищей, уменьшение инсоляции и снижение синтеза витамина D<sub>3</sub> в коже, уменьшение двигательной активности в результате расстройств координации, ухудшение нервно-мышечного проведения, снижение физической активности (вследствие нарастания явлений недостаточности кровообращения), что способствует снижению уровня витамина D в плазме крови и может являться дополнительным фактором риска развития ИБС наряду с уменьшением содержания в плазме крови ЛПВП, а также снижением с возрастом синтетической функции почек (дефицит 1α-гидроксилазы), способствующим уменьшению образования активной формы витамина D.

Л е к ц и я

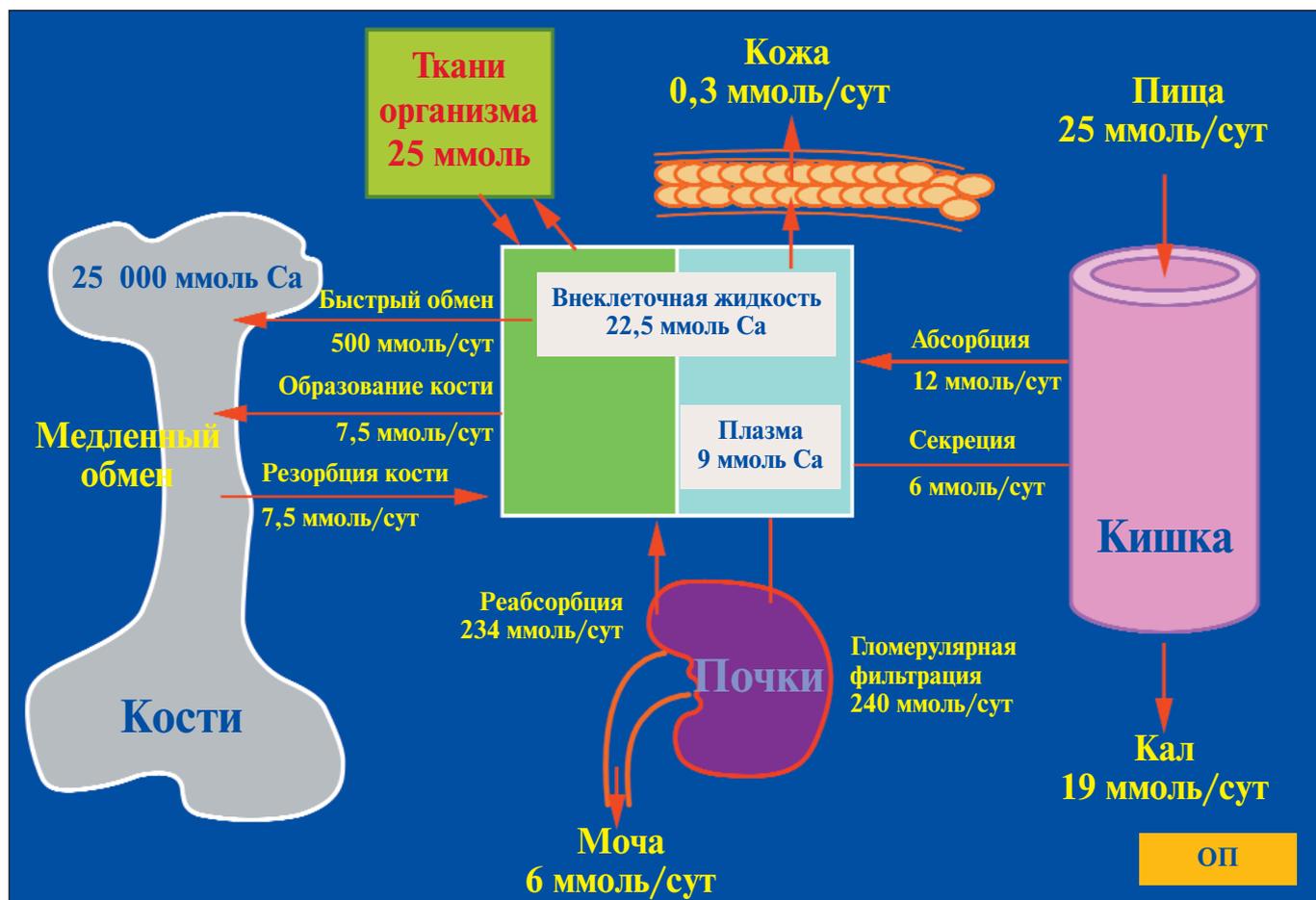


Рис. 5. Обмен кальция в организме

По данным многих авторов, у женщин уже в ранний период менопаузы отмечается дефицит кальция, что связывают с увеличением потери кальция с мочой на фоне натрийзависимого нарушения почечной реабсорбции кальция и снижением абсорбции кальция в кишечнике. Кроме того, прием 1 г кальция в вечерние часы у женщин в ранний период менопаузы приводит к подавлению костной резорбции. У женщин в пре- и постменопаузальном периодах отмечаются циркадные колебания костной резорбции с максимальной выраженностью в ранние утренние часы, отражающие циркадные колебания синтеза ПТГ. Известно также, что у женщин в постменопаузе наблюдаются не только ПТГ-зависимые, но и ПТГ-независимые дефекты функции почек, обеспечивающие сохранение кальция в организме, которые также поддаются коррекции при приеме адекватного количества кальция.

Дефицит витамина D, как правило, ассоциируется со снижением сыровоточной концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> (кальцидол). В исследованиях, выполненных в 11 странах Европы в рамках программы Eurout Seneca, было показано, что снижение уровня кальцидола (< 30 ммоль/л) имеется у 47% женщин старше 60 лет. Обследование большой группы француженок пожилого возраста выявило снижение уровня витамина D в 39% случаев, причем гиповитаминоз D ассоциировался с клиническими признаками вторичного гиперпаратиреоза и увеличением уровня маркеров, отражающих ускорение метабо-

лизма костной ткани. В других исследованиях, объединивших 2900 пожилых пациентов (средний возраст – 62 года) и 1560 пациентов (904 женщины) более молодого возраста (средний возраст – 50 лет), включенных в эпидемиологическое исследование SUVAMAX, дефицит витамина D, вызывающий гиперпродукцию ПТГ, обнаружен соответственно в 57 и 14% случаев.

Изучение истинной распространенности гиповитаминоза D свидетельствует о том, что у женщин старше 70 лет, особенно живущих в домах престарелых, наблюдается прогрессирующее нарастание концентрации ПТГ, коррелирующее с увеличением уровня маркеров костной резорбции и риска переломов костей скелета. Например, в нескольких исследованиях увеличение уровня ПТГ констатировано более чем у 50% пожилых инвалидов. Кроме того, отмечена связь между низким потреблением кальция, зависимым от возраста увеличением концентрации ПТГ, недостаточностью витамина D, причем уровень ПТГ снижался при введении адекватного количества витамина D и кальция.

Особый интерес представляют данные о том, что лечение препаратами кальция и витамина D эффективно снижает риск переломов у пожилых людей, живущих в домашних условиях. Следовательно, дефицит кальция и витамина D может иметь место не только у стариков-инвалидов, но и у людей более молодого возраста, ведущих активный образ жизни.

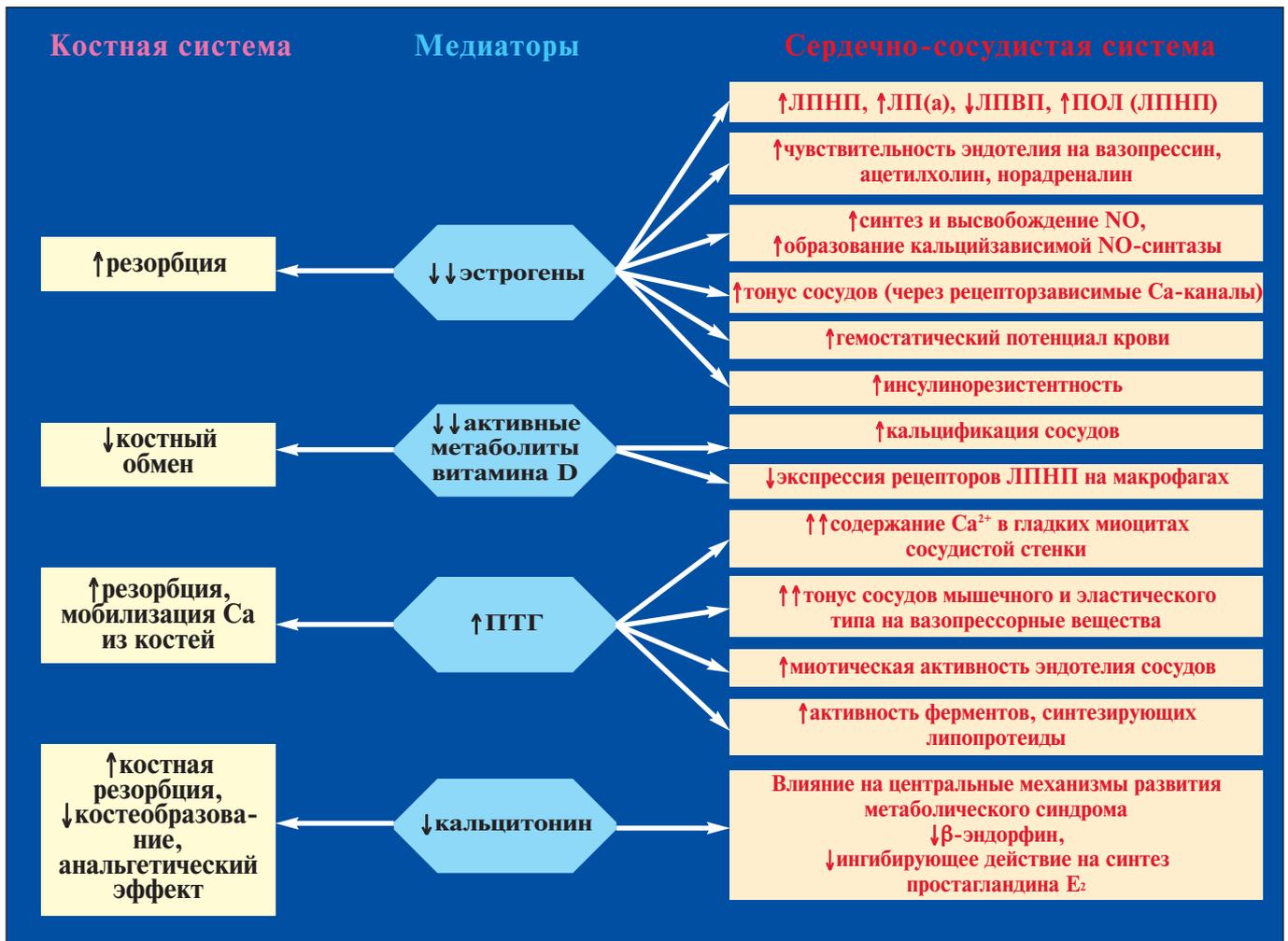


Рис. 6. Взаимосвязь патологии костной и сердечно-сосудистой систем в постменопаузе (1). ПОЛ — перекисное окисление липидов; ЛП (а) — липопротеид (а)

**Общие механизмы патологии костной и сердечно-сосудистой системы у женщин (рис. 6)**

В последние годы много внимания уделяется изучению роли нарушений кальциевого гомеостаза в развитии атеросклероза, ИБС, АГ, цереброваскулярной недостаточности, дегенеративных заболеваний позвоночника (остеохондроз и спондилез) и суставов (остеоартроз).

W. Browner и соавт. на основании эпидемиологического исследования 9700 женщин старше 65 лет обнаружили, что каждое снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) на одно стандартное отклонение от нормы увеличивает риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 40% в течение последующих 2 лет. Было обнаружено, что частота фатального геморрагического или ишемического инсульта увеличивалась на 60% у пожилых женщин при снижении МПК. При анализе мультифакторной модели, которая включала известные предикторы сердечно-сосудистой смертности (АГ, сахарный диабет, табакокурение, ожирение, ЗГТ), эта связь не теряла силы и достоверности. Примечательно, что снижение МПК ассоциировалось с риском развития инсульта в большей степени, чем повышение АД. В то же время, по данным ряда авторов, адекватный прием кальция ассоциируется с достоверным снижением систолического АД.

При компьютерной томографии установлено увеличение отложения кальция в коронарных артериях у женщин в постменопаузе, у которых выявлено снижение МПК. В нескольких исследованиях показано, что у женщин с ОП кальцификация аорты развивается чаще, чем у женщин с нормальной МПК по данным костной денситометрии. У больных атеросклерозом сосудов нижних конечностей наблюдается снижение МПК пораженных конечностей. Примечательно, что аортальный кальцификат состоит из тех же компонентов, что и нормальная кость: солей кальция и фосфата, связанных с гидроксипатитом. В опытах *in vitro* обнаружена гиперэкспрессия костно-формирующих факторов (остеокальцин, матриксный Gla-белок, остеопонтин, костный морфогенный белок, коллаген) в атеросклеротической бляшке. Это позволило предположить, что именно дефицит кальция является общим механизмом, определяющим прогрессирование не только ОП, но и внескостной кальцификации, в том числе в сосудистой стенке.

Даже при так называемом нормальном старении сердечно-сосудистая система претерпевает значительные изменения, которые связаны с обменом кальция и заключаются в тенденции к повышению АД, увеличению гипертрофии миокарда левого желудочка, уменьшению

## Л е к ц и я

эластичности артерий. Эти патологические процессы объединяет хронически активированные нейрогормональные системы. Сегодня правильнее говорить не о чрезмерной активации, а о дисбалансе разных по направленности действия факторов — вазоконстрикторных и антидиуретических, вызывающих пролиферацию клеток и ремоделирование органов. К ним относятся ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпатoadреналовая система (САС), а также эндотелин и вазопрессин. Противостоят им вазодилатирующие, диуретические и антипролиферативные факторы — NO, брадикинин, простаглицлин и др. Патогенетические механизмы, участвующие в кальцификации сосудов, до конца неясны. Кроме перечисленных выше нейрогормональных систем, предполагается участие по крайней мере нескольких медиаторов, регулирующих ремоделирование костной ткани, — эстрогенов, ПТГ, витамина D, кальцитонина, АПФ, оЛПНП (см. рис. 3).

При большинстве сердечно-сосудистых заболеваний, в частности при АГ, остром инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности, нейрогормональный баланс смещен в сторону прессорного звена (РААС, САС), что поддерживает прогрессирование болезни. Для успешного разрешения подобной патологической ситуации необходимо восстановить нормальный баланс нейрогормонов. С этой точки зрения действие эстрогенов выглядит оптимальным: женские половые гормоны снимают излишнюю нагрузку с прессорного звена, блокируя РААС, САС, одновременно усиливая защитное действие брадикинина, простаглицлина и NO. Таким образом, эстрогены правильнее называть не блокаторами, а нейрогормональными модуляторами, тонко восстанавливающими нормальный баланс гормонов.

ПТГ является мощным гипертензивным фактором, повышающим содержание свободного ионизированного кальция в цитоплазме гладких миоцитов сосудистой стенки за счет влияния на рецепторзависимые кальциевые каналы плазматической мембраны. Через эти каналы кальций начинает входить в клетку из внеклеточной среды по градиенту концентрации. Это приводит к повышению тонуса сосудов мышечного типа и усилению их реакции на вазопрессорные вещества, что проявляется увеличением общего сосудистого сопротивления и реализацией одного из механизмов повышения АД. Увеличение уровня ионов кальция в цитоплазме гладких миоцитов способствует также повышению миотической активности, что может приводить к формированию атеросклеротических бляшек в сосудах эластического и смешанного типа. При этом ПТГ обладает способностью ингибировать активность ферментов, регулирующих синтез липопротеидов. Примечательно, что у больных хронической почечной недостаточностью наблюдается ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов, связанное с нарушением метаболизма кальция и гиперпродукцией ПТГ. Активные метаболиты витамина D подавляют экспрессию рецепторов на миоцитах/макрофагах, участвующих в захвате ЛПНП.

По мнению нескольких авторов, наличие морфогенного белка  $\alpha_1$  в стенке артерий свидетельствует о том, что взаимодействие эндотелия и мезенхимальных клеток, приводящее к сосудистой кальцификации, сходно с кле-

точными взаимодействиями, лежащими в основе остеогенеза эмбриональной костной ткани. В связи с этим особый интерес представляют данные о том, что окисленные липопротеиды (как и тромбоцитарный фактор роста  $\beta$ ) стимулируют минерализацию, опосредованную как костными ОБ, так и ОБ-подобными клетками, изолированными из кальцифицированной сосудистой стенки. Это дало основание предположить, что окисленные липопротеиды не только участвуют в развитии атеросклероза, но и стимулируют дифференцировку ОБ-подобных клеток в стенке сосудов.

Важнейшим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний является хроническая гиперактивация РААС. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, приводит к снижению синтеза NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток. Как известно, NO и АПФ в сосудистой стенке оказывают прямо противоположные эффекты. Если NO представляет собой «биологический вазодилатор» (вазодилатирующее и антипролиферативное действие, подавление выработки молекул адгезии и самой адгезии клеток воспаления и тромбоцитов, блокада синтеза эндотелина), то АПФ делает все «с точностью наоборот». Последствия такого дисбаланса многогранны и включают в себя активацию процессов сосудистого ремоделирования, воспалительные реакции в сосудистой стенке, облегчение разрыва бляшки с последующим тромбозом и др. Не так давно обнаружены высокоспецифичные рецепторы к А П на ОК, стимуляция которых при активации РААС приводит к повышению функциональной активности резорбирующих клеток, ускоренной потери костной ткани.

Таким образом, в настоящее время есть основания признать существование общих медиаторов, участвующих в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и потере костной ткани, вклад которых в формирование данной патологии можно считать частично доказанным.

#### **Роль гипоестрогении в формировании избыточной массы тела и ожирения**

Увеличение массы тела и развитие ожирения у женщин часто сопряжены с определенными периодами жизни. По результатам ряда исследований, быстрая прибавка массы тела происходит у 60% женщин после наступления менопаузы в результате накопления жировой ткани, перераспределения жира в области передней брюшной стенки и уменьшения массы мышечной ткани. Увеличение массы тела с формированием абдоминального ожирения можно объяснить изменением баланса энергии, регуляции жировых клеток, повышенной глюкокортикоидной стимуляцией, влиянием факторов роста, а также относительной гиперандрогенией и др.

Любое увеличение массы тела, в том числе связанное с изменениями концентрацией половых гормонов, — результат нарушения баланса между поступающей с пищей энергией и ежедневным ее расходом. Увеличение поступления энергии либо, наоборот, снижение ее расхода приводит к увеличению массы тела за счет накопления жира. Ежедневный расход энергии на 2/3 состоит из базального метаболизма, который используется организмом на поддержание температуры тела, ионного градиента через клеточные мембраны, сокращения гладкой мускулатуры для работы сердца и кишечника и осуществления других

метаболических процессов. Физическая активность составляет примерно 25% в ежедневном расходе энергии. Поскольку базальный метаболизм является огромной частью ежедневного расхода энергии, даже небольшие изменения этого компонента чрезвычайно важны для регуляции массы тела у женщин в климактерии. После наступления менопаузы скорость базального метаболизма замедляется. Эпидемиологические исследования показали, что после 48 лет у женщин происходит значительное снижение скорости обменных процессов — на 4–5% в каждое десятилетие. Снижение скорости базального метаболизма в постменопаузе связывают с уменьшением массы метаболически активных тканей, в основном мышечной. Установлено, что после менопаузы масса тканей, не содержащих жир, уменьшается примерно на 3–5 кг. Предполагается также, что в постменопаузе происходит усиление глюкокортикоидной стимуляции, что ведет к увеличению размеров абдоминальных адипоцитов и абдоминальному перераспределению жира, т.е. менопауза рассматривается как своеобразный стресс. Симпатикотония, развивающаяся на фоне дефицита эстрогенов, инициирует каскад патологических процессов, приводящих к развитию абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и гиперандрогении. Практически все метаболические нарушения, возникающие после менопаузы, взаимосвязаны и еще более усиливают неблагоприятное влияние дефицита эстрогенов и избыточной массы тела на органы и системы. Прибавка веса в постменопаузе является дополнительным фактором увеличения атерогенности сыворотки крови (увеличение уровня триглицеридов и ЛПНП, снижение уровня ЛПВП), повышает гемостатический потенциал крови. Подобная взаимосвязь наблюдается также в отношении чувствительности инсулиновых рецепторов при сахарном диабете 2-го типа. В 50% случаев чувствительность к инсулину напрямую связана с ожирением. Поэтому после 50–55 лет заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа у женщин отмечается в 2 раза чаще, а после 60–65 лет — в 3 раза чаще, чем у мужчин соответствующего возраста.

**Урогенитальный эстрогендефицитный синдром и его взаимосвязь с основными проявлениями постменопаузального симптомокомплекса**

Урогенитальный синдром, урогенитальные расстройства, урогенитальная атрофия, урогенитальный эстроген-дефицитный синдром, урогенитальное старение, или возрастные изменения в урогенитальном тракте, — все эти определения характеризуют комплекс мочеполовых нарушений, которые развиваются у женщины после наступления менопаузы.

Урогенитальный синдром — это симптомокомплекс осложнений, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта (мочевом пузыре, уретре, влагалище), связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна, развивающийся в постменопаузе.

Атрофические нарушения в мочеполовой сфере и расстройства мочеиспускания существенно изменяют привычный образ жизни, требуют частых гигиенических мероприятий, нарушают сексуальную функцию и довольно часто являются причиной изменения трудовой

деятельности, приносят физические, эмоциональные, психологические страдания и снижают качество жизни женщин этой возрастной группы.

Установленная роль эстрогенного дефицита в развитии клинических проявлений урогенитальных расстройств, а также единое эмбриональное происхождение всех структур урогенитального тракта позволяют объяснить одновременное развитие и столь частое сочетание атрофических процессов в мышцах, слизистой оболочке, сосудистых сплетениях влагалища, мочевого пузыря и уретры, а также мышцах и связочном аппарате малого таза, которые формируют симптомы атрофического вагинита и цистоуретрита у большинства женщин в климактерии. С увеличением продолжительности менопаузы развивающиеся гемодинамические нарушения в стенках влагалища подавляют трансудацию и отягощают симптоматику атрофического вагинита. Расстройства гемодинамики проявляются не только во влагалищной стенке, но и в мышечных и соединительнотканых структурах. Прогрессирующая атрофия мышечных структур промежности, тазового дна, а также снижение синтеза коллагена, входящего в состав связочного аппарата малого таза, и утрата его эластичности ведут к опущению стенок влагалища с формированием цистоцеле (опущение передней стенки влагалища) и ректоцеле (опущение задней стенки влагалища).

Симптомы атрофического цистоуретрита с нарушением контроля мочеиспускания или без него встречаются так же часто, как и симптомы атрофического вагинита, и нередко сочетаются с ними. К симптомам атрофического цистоуретрита относятся сенсорные, или раздражающие, симптомы, для определения которых используются различные термины: «уретрит», «уретральный синдром» или «дизурия». Уретральный синдром — полиэтиологичное заболевание. Развитию атрофического цистоуретрита могут способствовать некоторые анатомические, физиологические и патологические факторы: воспаление парауретральных желез, дефицит некоторых витаминов (например, D), неврологические расстройства, малоподвижный образ жизни, неадекватные физические нагрузки, вредные привычки (курение), наличие некоторых хронических (сахарный диабет) и неврологических (инсульт, травма спинного мозга, рассеянный склероз, паркинсонизм) заболеваний, ОП. Роль эстрогенного дефицита в развитии цистоуретрита установлена многочисленными исследованиями и является лишь одной из этих причин, но весьма значимой после наступления менопаузы.

На развитие стрессорного недержания мочи в климактерии значительное влияние оказывают ускоренные дегенеративные процессы в соединительной ткани, которые нарушают механизм уретральной поддержки. Эстрогенный дефицит — важнейший фактор, влияющий на состав соединительной ткани и ее биохимические характеристики. В составе парауретральной ткани доминирует коллаген 1-го и 3-го типа наряду с протеогликаном декорином, что определяет его сходство с соединительной тканью шейки матки и кожи. Наличие коллагена 1-го и 3-го типов, а также декорина создает основу для образования фибрилл, определяющих прочность соединительной ткани. В фиброзной соединительной



Рис. 7. Взаимосвязь патологии костной и сердечно-сосудистой систем в постменопаузе (II). ИЛ – интерлейкин; ФНО α – фактор некроза опухоли α

ткани коллаген 1-го типа и в меньшей степени 3-го и 4-го типов составляет фиброзные структуры, тесно связанные с функцией внеклеточных матриц. На структуру фибриллярного матрикса влияют фибронектин, эластин, протеогликаны. Малые молекулы протеогликана (декорин) участвуют в создании фибрилл, а более крупные (бигликан и верзикан) играют роль в разделении молекул коллагена. Прогрессирующее снижение уровня эстрогенов в климактерии приводит к образованию ткани, имеющей в 1,6 раза более высокую концентрацию коллагена, чем в пременопаузе. Более того, изменяются свойства коллагена: снижается растворимость пепсином, являющегося показателем увеличения количества поперечных соединений и отдельных фибрилл. Полагают, что эти изменения обусловлены снижением обменных процессов коллагена и вызывают уменьшение эластичности соединительной ткани.

**Роль кальция и витамина D в профилактике и лечении клинических проявлений постменопаузального симптомокомплекса**

За последние 40 лет патогенетически обоснованы клиническая эффективность и экономическая выгода профилактики и лечения климактерических расстройств препаратами, содержащими женские половые гормоны (ЗГТ). ЗГТ, в основе которой лежит принцип возмещения недостатка гормонов в условиях снижения или прекращения их выработки в организме, стала одним из наиболее обоснованных принципов коррекции эстрогендефицитных состояний, но существуют препараты других фармакологических групп, эффективность которых при использовании в комбинации с ЗГТ или в качестве монотерапии (при наличии противопоказаний к ЗГТ) неоспорима.

Многолетними исследованиями доказана чрезвычайная важность кальция для обеспечения жизнедея-

тельности человека. Кальций, существующий в ионизированном и связанном с другими молекулами состоянии, принимает участие в регуляции важнейших физиологических процессов, составляющих основу функциональной активности большинства клеток организма. Эти процессы опосредуются селективными кальциевыми каналами, которые являются универсальными компонентами биомембран различных клеток. Кальций участвует в регуляции секреции ряда ключевых гормонов, ферментов и белков. Электрическая активность нервной ткани определяется балансом между уровнем внутриклеточного и внеклеточного кальция, а в ассоциации с тропонином кальций обеспечивает сокращение и расслабление скелетной мускулатуры. Именно «скелетный» кальций определяет прочность костей и служит основным резервуаром этого микроэлемента в организме. Роль кальция и витамина D в регуляции костного обмена, деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем огромна (рис. 7).

Проведено более 20 рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалось влияние кальция на МПК с использованием метода костной денситометрии. Практически во всех исследованиях выявлена тенденция к повышению МПК на фоне дополнительного приема препаратов кальция, причем в большинстве работ указывается на достоверность различий между группами больных, принимавших препараты кальция, и контрольной группой, получавшей плацебо. *Лучшие результаты достигнуты у женщин в период поздней менопаузы по сравнению с женщинами, находившимися в перименопаузе, однако в ряде исследований хорошие результаты регистрировались и в последней группе.* В других исследованиях лучшие результаты отмечены в группе пациентов с низким потреблением кальция. Некоторые авторы обратили внимание на то, что влияние кальция на

Л е к ц и я

Таблица 1. *Оптимальные суточные дозы потребления кальция для профилактики ОП (рекомендации Американского национального института здоровья, 1994)*

Возраст	Суточная доза кальция, мг
Младенцы:	
до 6 мес	400
6 мес – 1 год	600
Дети:	
1–5 лет	800
6–10 лет	1200
Подростки и люди молодого возраста:	
11–24 года	1200–1500
Мужчины:	
26–65 лет	1000
66 лет и старше	1500
Женщины:	
от 24 лет до менопаузы	1000
беременные и кормящие	
до 19 лет	1600
старше 19 лет	1200
в постменопаузальном периоде	
без ЗГТ	1500
на фоне ЗГТ	1000

костную массу было более отчетливым в первый год лечения, особенно в участках скелета, где преобладала трабекулярная кость. В большинстве исследований убедительно показано, что дополнительный прием препаратов кальция приводит к значимому снижению уровня циркулирующего ПТГ. Результаты сравнительных исследований с длительностью наблюдения 2–4 года позволяют говорить о том, что препараты кальция способны повышать МПК на 0,25% в год. По расчетным данным, через 30 лет постменопаузального периода различия в МПК могут составить 7,5%; эти данные ассоциируются со снижением риска переломов на 50%.

В зависимости от возраста меняется потребность в кальции. Оптимальное потребление кальция с продуктами питания, необходимое для формирования кости, ее роста, минерализации и минимизации костных потерь, изучалось различными исследовательскими центрами с привлечением экспертов из разных областей медицины. В 1994 г. опубликованы рекомендации Американского национального института здоровья в отношении адекватного приема кальция в различные возрастные периоды. В настоящее время в развитых странах мира придерживаются норм суточного потребления кальция, приведенных в табл. 1.

**Достаточное потребление кальция и витамина D** – важнейший элемент всех профилактических и лечебных программ при ОП. Поскольку зависимое от витамина D снижение абсорбции кальция в кишечнике – универсальный фактор патогенеза практически всех форм ОП, особенно сенильного и постменопаузального, препараты кальция обычно рекомендуют сочетать с **приемом витамина D**. Фактически прием кальция (1000–2000 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут) показан подавляющему большинству женщин после менопаузы,

Таблица 2. *Содержание элементарного кальция в препаратах солей кальция*

Соль кальция	Содержание кальция в 1 г соли кальция, мг/г
Кальция карбонат	400
Кальция хлорид	270
Кальция фосфат двухосновный ангидрид	290
Кальция фосфат двухосновный дигидрид	230
Кальция фосфат трехосновный	400
Кальция глицерофосфат	191
Кальция цитрат	211
Кальция лактат	130
Кальция глюконат	90

а также всем женщинам и мужчинам пожилого и старческого возраста независимо от наличия факторов риска ОП и значения МПК по данным остеоденситометрии. Препараты кальция являются обязательным компонентом лечения ОП специфическими антиостеопоротическими средствами (эстрогены, кальцитонин, бисфосфонаты, фториды и др). Необходимо также иметь в виду, что прием кальция после прекращения терапии антиостеопоротическими препаратами в определенной степени позволяет затормозить реактивное усиление костной резорбции (феномен «рикошета»).

Сопоставление приведенных рекомендаций с реальным содержанием кальция в пищевом рационе среднего жителя умеренного климата позволяет признать, что большинство населения недополучает с продуктами питания до 500 мг кальция ежедневно. Поддержание кальциевого баланса в организме зависит не только от его количества в пище, но и от интенсивности всасывания в кишечнике, на которую в свою очередь влияют многие факторы. К ним относятся функциональное состояние органов желудочно-кишечного тракта, характер соединений кальция в пищевых продуктах и их количество, обеспеченность витамином D, соотношение кальция и других минеральных веществ. Усвоению кальция препятствуют продукты с высоким содержанием щавелевой кислоты (шпинат, крыжовник, смородина, ревень).

Содержание элементарного кальция в различных солях варьирует (табл. 2). Больше всего элементарного кальция содержат карбонат и трифосфат кальция. Из других простых солей кальция особого внимания заслуживает цитрат, который усваивается независимо от времени приема пищи и состояния желудочно-кишечного тракта. Простые соли кальция недорогие и общедоступные. Вместе с тем для полноценного усвоения их необходимо комбинировать с витамином D (из расчета не менее 400 МЕ/сут) или его активными метаболитами.

В препаратах второго поколения сочетание солей кальция (чаще всего карбоната) и витамина D позволяет увеличить биодоступность кальция и повысить эффек-

тивность лечения. Однако использование этих препаратов ограничено при длительной терапии у пожилых людей. Препараты третьего поколения, в которые включены микроэлементы, потенцирующие кальцийсберегающие функции, прежде всего бор, цинк, медь и марганец, могут широко использоваться у людей старших возрастных групп.

Представителем третьего поколения препаратов кальция является кальцеин, каждая таблетка которого содержит 250 мг кальция (в виде кальция цитрата и кальция карбоната), 50 МЕ витамина D, 2 мг цинка, 0,5 мг марганца, 50 мкг бора. Цинк, входящий в состав кальцеина, обеспечивает активность более 200 ферментов, в том числе и щелочной фосфатазы. Медь участвует в синтезе коллагена и эластина, препятствуя деминерализации костей. Марганец нормализует синтез гликозаминогликанов, необходимых для формирования костной и хрящевой ткани. Бор регулирует активность ПТГ, ответственного за об-

мен кальция, магния, фосфора. Таким образом, бор способствует нормализации метаболизма костной ткани независимо от витамина D. Включение перечисленных микроэлементов в состав препарата позволяет снизить содержание данного витамина, увеличить его безопасность при длительном приеме. Двухлетнее исследование эффективности кальцеина, проведенное Институтом геронтологии АМН Украины и Украинским научно-медицинским центром проблем остеопороза, показало снижение выраженности болевого синдрома в области позвоночника, увеличение МПК. Все пациенты хорошо переносили препарат, побочных эффектов не отмечено.

Таким образом, дефицит кальция и витамина D, который развивается после наступления менопаузы, следует рассматривать как весьма распространенное патологическое состояние, создающие предпосылки для прогрессирования большинства клинических проявлений постменопаузального симптомокомплекса.

## Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз: патогенез, профилактика, лечение

И.А. Баранова

ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

*Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз (ГИО) — одно из наиболее тяжелых осложнений длительной (более 3 мес) системной терапии глюкокортикоидами (СГК). Он развивается у больных любого возраста и пола и является наиболее частой системной формой вторичного остеопороза (ОП). Быстрая потеря костной массы происходит уже в первые месяцы лечения СГК. Переломы от минимальной травмы возникают при более высоких показателях минеральной плотности кости, чем у больных первичным ОП. Даже использование малых доз СГК приводит к повышению риска переломов, с увеличением суточной дозы риск переломов возрастает. У пациентов, применяющих высокие дозы ингаляционных ГК (ИГК), увеличение риска ОП и переломов в большей степени обусловлено тяжестью респираторного заболевания, чем терапией ИГК. Представлены современные принципы профилактики и лечения ГИО.*

В настоящее время синтетические производные природных глюкокортикоидов (ГК) включены в арсенал неотъемлемых средств современной терапии различных заболеваний. Они широко применяются при лечении аутоиммунных процессов, патологии органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, активно используются в трансплантологии, онкологии и т.д. Среди взрослого населения развитых стран 0,5–1,0% когда-нибудь принимали системно ГК (СГК). Большинство больных получают лечение СГК короткими курсами, однако у 22% пациентов терапия продолжается более 6 мес, а у 4% — более 5 лет [1]. С увеличением возраста пациентов, длительно принимающих СГК, становится больше. По данным исследования [2], в Великобритании СГК получали 0,2% больных 20–29 лет и уже 2,5% — больных 70–79 лет.

Одним из наиболее частых и тяжелых нежелательных эффектов ГК является глюкокортикоидиндуцированный остеопороз (ГИО) — заболевание, при котором происходит снижение прочности кости и возрастает риск переломов, возникающих при минимальной травме или спонтанно. ГИО развивается у лиц любого возраста

и пола и является наиболее частой формой вторичного остеопороза (ОП). У пожилых пациентов снижение костной плотности при длительной терапии СГК происходит в 2–3 раза быстрее, чем в физиологических условиях. ГИО приводит к инвалидности и потере самостоятельности в повседневной жизни, сопровождается летальными исходами. Несмотря на возможность ранней диагностики и наличие современных лекарственных средств, уровень профилактики и лечения ГИО остается низким: менее 50% больных, длительно принимающих СГК, проводится адекватное обследование, не более 15% получают антиостеопоротические препараты [3].

### Патогенез ГИО

ГК влияют на качественные и количественные характеристики костной ткани, подавляют костное формирование и увеличивают костную резорбцию. Патогенетические механизмы действия ГК, приводящие к развитию ОП и обусловленных им переломов, включают: 1) прямое воздействие на дифференцировку, функцию и продолжительность жизни костных клеток; 2) опосредованные системные эффекты на костный метаболизм (через желудочно-кишечный тракт, почки, половые гормо-