

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ

Касимова Эдие Вилулевна, Доц. Салимов Одилхон Рустамович, Доц. Муратова Нигора Джураевна.

Ташкентский Государственный Стоматологический Институт
g.edie@mail.ru

В настоящий момент общеизвестно, что на образование костной ткани влияют многие факторы, из которых можно выделить: Влияние гормонов яичников и воздействие различных биологических активных веществ; употребление в пределах суточной дозы кальция и витамина D. Существенный вклад в образование костного скелета и сохранение костной массы на оптимальном уровне вносят половые гормоны.

По мере развития человеческого организма, все эти факторы в определенной степени оказывают влияние на развитие костного скелета. С возрастом к ним присоединяется такой фактор как прием различных лекарственных препаратов, например: глюкокортикостероиды (ГК), тиреоидные препараты, депо-форма медроксипрогестерона ацетата, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов и другие.

Достаточная выработка эстрадиола в репродуктивном возрасте способствует проявлению полового различия в скелете человека, сохранение постоянства минерального состава и костного баланса, образование максимального количества костной ткани а также сохранение минеральной плотности кости (МПК) в дальнейшем. У женщин в репродуктивном возрасте выявлено негативное воздействие ановуляции и недостатка лютеина на МПК. Установлено, что МПК ниже у пациенток с первичным и вторичным отсутствием менструаций, в отличие от тех, у кого менструальный цикл является регулярным. У большинства пациенток после овариоэктомии и в постменопаузальном периоде часто могут возникать остеопороз и остеопения. Выявлена прямая связь между состоянием МПК и дефицитом эстрогена у пациенток в менопаузальном периоде и у пациенток в молодом возрасте при центральном гипогонадизме, у которых потеря МПК проявляется сильнее.

Имеются два типа эстрагеновых рецепторов (ЭР), ЭР- α и ЭР- β , осуществляющие различную роль в регуляции функции остеобластов и экспрессии генов в ответ на воздействие эстрогенов и селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов СМЭР. Эстрогены, соединяясь с эстрогеновыми рецепторами расположенными на остеобластах, напрямую способствуют их размножению, приостанавливают дифференцировку остеокластов. Эстрогены также воздействуют на увеличение продуцирования остеобластами фактора, который блокирует активность остеокластов, что также подавляет процесс рассасывания кости. Эстрогены способны блокировать процесс минерализации матрикса через ЭР- α , однако это не отмечается в клетках с ЭР- β . Из это следует, что при большем количестве остеобластов с ЭР- α возможно снижение минерализации матрикса под воздействием эстрогенов. Влияние на костную

ткань эстрогенов и СМЭР имеет сходство. Эстрогены вызывают раннюю экспрессию генов, щелочной фосфатазы и макрофаг-колониестимулирующего фактора, но приостанавливают клеточное размножение и секрецию остеокальцина, интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6. В свою очередь, СМЭР также увеличивают продуцирование макрофаг-колониестимулирующего фактора, но не оказывают влияние на синтезирование щелочной фосфатазы, остеокальцина и, точно так же как эстрогены, снижают продукцию ИЛ-6 и ИЛ-11. Влияние эстрогенов и их недостатка на костную ткань включает в себя и воздействие на в-лимфоциты в костном мозге и на различные модификации генных рецепторов к витамину D. На фоне недостатка половых гормонов, который усугубляет недостаточность кальция и витамина D, возникает вторичный гиперпаратиреоз, происходит дальнейшее увеличение рассасывания и снижение образования костной ткани, образование «ленивой кости».

Эстрогены влияют на холекальциферол и также на реабсорбцию кальция в почках и всасывание в кишечнике, влияние на гомеостаз Са. Исследования последних лет определили способность эстрогенов подавлять секрецию нескольких лизосомальных ферментов в остеокластах, в дополнение подавлять рассасывание костной ткани. Опосредованное действие эстрогенов на остеокласты может осуществляться при помощи стимуляции инсулиноподобных факторов роста (ИФР) и остеокальцина, которые способствуют формированию костной ткани.

Имеющийся баланс между процессами костеобразованием и костной резорбцией, который зависит от уровня половых гормонов в различные фазы менструального цикла: в фазе пролиферации эндометрия превалируют процессы разрушения, а в фазе секреции, на фоне высокого уровня эстрогенов и прогестерона в крови, - процессы образования костной ткани. В возрасте 20-30 лет при сохраненном менструальном цикле отмечается максимальное продуцирование эстрадиола и прогестерона, и особенно к концу этого периода наблюдается максимальное накопление костной массы. Далее в разных отделах скелета влияние максимальной костной массы и возрастной потери кости различно.

Таким образом, различные механизмы гипоестрогемии приводит к акселерации костного ремоделирования, резкому изменению костного обмена в сторону рассасывания кости и снижению костной массы. При дальнейшем ускорении процессов рассасывания кости, освободившийся кальций может привести к увеличению его уровня в крови. Равным образом, нарушение абсорбции кальция в кишечнике и увеличение его выделения с мочой ведет к нехватке поступления элемента в костную ткань. С наступлением менопаузы отмечается дальнейшее существенное ускорение ремоделирования костной ткани с наибольшими изменениями в центральных отделах скелета, в первую очередь в позвоночнике, так как здесь костная ткань наиболее метаболически активная и чувствительная к гипоестрогемии. При дефиците эстрогенов происходит активирование и пролиферация предшественников остеокластов, это приводит к нарушению межклеточного взаимодействия остеокластов и

остеобластов. Недостаток эстрогенов провоцирует продукцию остеобластами факторов, стимулирующих активность остеокластов и их дифференцировку, что обуславливает повышенную резорбцию кости. Выявлено, что уровень эстрадиола в крови менее 10 пг/мл (36,6 пмоль/л) может привести к незначительной потере, ниже 5 пг/мл (18,3 пмоль/л) - к явной потере костной массы. Недостаток эстрогенов способствует также снижению продукции кальцитонина и увеличению чувствительности кости к резорбции паратиреоидного гормона (ПТГ).

Из за пониженного уровня эстрогенов МПК снижается, прогестерон также играет важную роль образовании костной ткани, однако действие прогестерона и синтетических гестагенов на костную ткань отличается от действия эстрогенов. Определено, что прогестерон активизирует остеобласты, усиливает синтез цитокинов и ИФР-II, стимулирующий остеосинтез. Установлено, что прогестерон имеет определенную роль в процессах костного ремоделирования, но основной эффект прогестерона, заключается в воздействии на формирование костной ткани. Прогестерон оказывает прямой стимулирующий эффект на остеобласты, синтез цитокинов и ИФР-II, влияя на образование костной ткани, резко снижает костную резорбцию. Прогестерон увеличивает продукцию костной ткани также косвенным путем, являясь антагонистом глюкокортикоидов, угнетая их резорбтивное действие, блокируя специфические рецепторы к кортизолу.

Таким образом, эстрогены и гестагены могут оказывать прямое или косвенное положительное воздействие на процессы костного ремоделирования.

При учитывании анаболического влияния эстрогенов на костную ткань различными исследователями, выявлен прирост МПК от 1 до 6 % во время применения ЗГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D. T. Steinicheetal. первыми применили современную технику гистоморфометрии чтобы оценить влияния эстроген-гестагенных препаратов на МПК больных с постменопаузальным остеопорозом. В результате выявлено повышение содержания минералов в структуре костной ткани и количества коллагена во время ЗГТ. По истечении 24 месяцев использования эстроген гестагенных препаратов были обнаружены признаки угнетения резорбтивной активности: снижение количества эрозивных поверхностей на этапе резорбции костной ткани остеокластами.

Исходя из патогенеза постменопаузального остеопороза, явно, что базисной терапией снижения МПК является ЗГТ. Опубликованы данные клинических исследований, показавших и доказавших эффективность гормональной терапии в профилактике потерь МПК и возникновении переломов. имеющиеся препараты для ЗГТ имеют положительное влияние на МПК всего скелета с более выраженным влиянием на поясничный отдел позвоночника, характеризующийся преобладанием метаболически более активной костной ткани .

По результатам ряда исследований присоединение прогестерона в составе ЗГТ эстрогенами повышает прирост костной массы, но изолированно влияние

данного компонента значительно меньше, чем эстрогенов. По данным рандомизированного исследования, проведенного в США, плотность костной ткани женщин, в течение двух лет получавших эстрогены для заместительной гормональной терапии, была достоверно выше этого показателя у женщин, принимавших гестагены.

И.Е. Зазерской и др. в своём исследовании оценивали влияние различных препаратов ЗГТ в комплексной терапии остеопении и остеопороза. У большинства пациенток, включенных в исследование, отмечено увеличение МПК при использовании разных препаратов ЗГТ, но в отдельных случаях снижение МПК продолжалось и на фоне использования ЗГТ и, видимо, объяснялось другими причинами.

Тем не менее показатели влияния КОК на МПК в разных возрастных группах достаточно противоречивы. Отдельные исследователи не рекомендуют назначение КОК у молодых женщин до набора пиковой костной массы. Прием КОК женщинами позднего репродуктивного периода и перименопаузального перехода, свидетельствует о положительном влиянии их на МПК, что сопровождается протективным действием препаратов на костную ткань и снижением риска переломов. При использовании КОК у женщин с ранней и преждевременной менопаузой следует ожидать отсутствия дальнейших потерь МПК, в этих случаях применение КОК может стать альтернативой использованию заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Вместе с тем в отдельных работах описан нейтральный эффект приема КОК на плотность кости. Авторы делают вывод об отсутствии существенного влияния гормональной контрацепции на состояние МПК. Что касается дозы эстрогенов, необходимой для профилактики снижения МПК, то отмечается как дозозависимый эффект, так и положительное воздействие низких доз эстрогенов. Например, J. Endrikat et al. изучали влияние КОК, содержащих 20 и 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и левоноргестрел в качестве гестагенного компонента. В результате проведенного исследования установлено, что низкие дозы ЭЭ могут быть достаточными для поддержания костной массы и защиты кости.

Результаты данных современной литературы показывают различные механизмы воздействия гормональной терапии (эстрогенов, прогестерона, комбинированных оральных контрацептивов, препаратов ЗГТ, тиреоидных, глюкокортикоидных гормонов) на состояние МПК.

По результатам исследований установлено, что костная ткань будучи структурно-функциональной динамической системой, зависит от функционального состояния эндокринной и репродуктивной систем. В зависимости от метаболических потребностей и возможностей организма адаптивные свойства костной ткани позволяют изменять ее структуру.