

ОСОБЕННОСТИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ

Ф.А. Хайдарова, С.С. Фахрутдинова

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр эндокринологии, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: аменорея, преждевременная недостаточность яичников, минеральная плотность кости, половые гормоны.

Таянч сўзлар: аменорея, эрта тухумдон этишмовчилиги, суяк минерал зичлиги, жинсий гормонлар.

Key words: amenorrhea, premature ovarian failure, bone mineral density, sex hormones.

По результатам проведенного исследования определена распространенность низкой минеральной плотности кости у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников. Проведена комплексная оценка факторов, играющих значимую роль в снижении МПК у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников: фактора возраста и уровня половых гормонов.

ТУХУМДОН ЭРТА ЭТИШМОВЧИЛИГИНИНГ СУЯГНИНГ МИНЕРАЛ ЗИЧЛИГИДАГИ МУҲИМ ЎРИН

Ф.А. Хайдарова, С.С. Фахрутдинова

Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий эндокринология тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон
Тадқиқот натижаларида кўра эрта бачадон даврда тухумдон этишмовчилиги бўлган беморларда кам суяги минерал зичлиги (СМЗ) тарқалиши. Эрта бачадон даврда тухумдон этишмовчилиги бўлган беморларда СМЗни камайтиришда муҳим ўрин ўйнадиган омиллар: ёш фактори ва жинсий гормонлар даражаси.

FEATURES OF MINERAL DENSITY OF BONE TISSUE WITH PREMATURE INEFFICIENCY OF OVARIES

F. Khaidarova, S.S. Fakhrutdinova

Republican specialized scientific and practical Medical Center of Endocrinology, Tashkent, Uzbekistan
Based on the results of the study, the prevalence of low bone mineral density in patients with premature ovarian failure was determined. A complex assessment of the factors that play an important role in the reduction of BMD in patients with premature ovarian failure: the age factor and the level of sex hormones.

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) - это симптомокомплекс, характеризующийся вторичной аменореей, симптомами гипоэстрогении и повышением уровня гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) у женщин в возрасте до 40 лет [2,4]. Проведенные эпидемиологические исследования указывают на тесную связь данного заболевания с возрастом. Так у женщин в возрасте до 20 лет ПНЯ встречается с частотой 1:10 000, а в возрасте от 30 до 40 – 1:1000 [5, 14]. ПНЯ встречается у 10-28% пациенток с первичной аменореей, у 4-18% женщин с вторичной аменореей [6]. Частота ПНЯ в популяции составляет около 1% [11].

По данным многих исследований установлено, что длительная гипоэстрогения имеет непосредственное влияние на качество и продолжительность жизни женщин, плотность костной ткани, заболеваемость сердечно-сосудистыми и неврологическими болезнями, когнитивные функции и социальную реализацию [2–10].

Уровень эстрогенов в сыворотке крови является наиболее важным определяющим фактором здоровья костей. Большинство исследований костной ткани на фоне дефицита половых гормонов посвящено женщинам в пери- и постменопаузе [1;3;13]. Во время менопаузы концентрация эстрадиола в сыворотке крови снижается до 10-15% от пременопаузального уровня. На данном фоне резорбция костной ткани возрастает на 90%, тогда как процессы формирования кости – лишь на 45%, что сопровождается ускоренной потерей костной ткани [11]. Распространенность низкой минеральной плотности кости (МПК) у пациенток с аменореей по данным различных авторов - достигает 52%; частота низкотравматичных переломов - до 26,5% [7, 9]. Следовательно, эти женщины составляют

особую группу риска по развитию низкотравматичных переломов и тяжелого остеопороза после достижения среднестатистического возраста наступления менопаузы [10, 12].

В свете представлений о том, что не у всех пациенток на фоне дефицита эстрогенов развивается низкая МПК, а также того факта, что распространенность низкой МПК у молодых женщин с дефицитом эстрогенов и в постменопаузе различна, представляется крайне актуальным проведение комплексной оценки факторов, потенциально играющих важную роль в снижении МПК у пациенток с ПНЯ.

Цель исследования: изучить показатели МПК у женщин с ПНЯ и установить факторы, влияющие на снижение данных показателей.

Материалы и методы исследования: в основу исследования положены данные клинико-лабораторного обследования 55 пациенток с ПНЯ (средний возраст 30,1±5,6 года, средняя продолжительность заболевания 4,9±0,2 года, возраст дебюта заболевания - 29,2±1,1 года).

Группу сравнения составили 30 женщин в постменопаузе, возраст наступления менопаузы у них составил от 45 до 55 лет, средний возраст составил 52,3±0,5 лет. Длительность постменопаузы – 1-10 лет (4,9±0,6 лет).

В исследовании были проведены общепринятые клинические методы обследования с включением измерения минеральной плотности костной ткани.

Изучение МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) в области поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и проксимального отдела бедренных костей (neck mean, total mean) на рентгеновском костном денситометре «GE Lunar» (США).

С учетом рекомендаций Международного общества клинических денситометристов (ISCD) 2013 года в данной работе для оценки МПК у женщин с ПНЯ использовался Z-критерий (сравнение с подобранной по возрасту референсной популяцией). При показателях Z-критерий, равных либо ниже -2,0, ставили МПК «ниже уровня, ожидаемого по возрасту» (группа с «низкой МПК»). Показатели выше -2,0 по Z-критерию расценивались как «обладающие МПК в пределах ожидаемого уровня по возрасту», далее обозначается как «нормальная МПК».

Результаты исследования: при сравнительном анализе возраста, длительности аменореи и постменопаузы, антропометрических показателей (ИМТ, окружности талии и бедер) нами были установлены значимые различия, которые представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных установлено статистически значимое различие между возрастом на момент исследования и возрастом начала Э-дефицитного состояния (аменореи или постменопаузы) в обеих группах (p<0,001). Сопоставление антропометриче-

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациенток с ПНЯ и в постменопаузе.

Показатель	Основная группа, (n=55) M±δ	Группа сравнения, (n=30) M±δ
Возраст, лет	30,1±5,6*	56,3±4,6
Возраст начала Э-дефицита, лет	29,2±1,1*	50,4±2,7
Длительность Э-дефицита, лет	4,9±4,1	5,6±3,0
Рост, см	164,1±5,6*	161,2±5,5
Масса тела, кг	60,9±7,8*	73,0±13,2
Индекс массы тела, кг/м2	22,6±2,9*	28,1 ± 4,9
Окружность талии, см	73,3±5,7 *	78,3±4,3
Окружность бедер, см	100,1±4,6 *	103,7±4,6

Примечание: * - различия данных по группам: ^p<0,001. Э-дефицит – эстроген-дефицитное состояние.

ских показателей имело достоверные различия в обеих группах, так достоверно высокие показатели ИМТ отмечались в группе сравнения ($28,1 \pm 4,9$ против $22,6 \pm 2,9$ кг/м², $P < 0,05$), что нашло свое отражение и на показателях окружности талии и бедер ($P < 0,05$).

Концентрация эстрадиола была ниже нормы в обеих группах, что подтверждает наличие дефицита эстрогенов у всех обследуемых пациенток. Концентрации ФСГ и ЛГ превышали норму, как в основной группе, так и в группе сравнения, при этом средние значения ФСГ и ЛГ в постменопаузе были значимо выше, по сравнению с группой женщин с ПНЯ ($p < 0,001$). Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты гормонального обследования пациенток с ПНЯ и в постменопаузе

Показатель	Нормы (n=30)	Основная группа, (n=55) М±δ	Группа сравнения, (n=30) М±δ
ФСГ, МЕ/л	10,1±0,3	72,5±3,1*	110,2±8,8*
ЛГ, МЕ/л	7,17±2,3	32,8±2,5*	74,1±4,9*
Пролактин, нг/мл	10,87±0,5	11,27±0,8	11,54±0,7
ТТГ, мМЕ/л	1,7±0,1	1,8±0,1*	2,1±0,2
Паратгормон, пг/мл	31,8±3,2	33,5±2,1	35,5±1,9
Эстрадиол, пмоль/л	115,24±15,27	110,2±10,3*	106,7±8,5

Примечание: - различия по сравнению с нормой ($p < 0,01-0,001$);

^ - достоверность данных по отношению пациенток с ПНЯ и в постменопаузе ($p < 0,05-0,01$).

Средние концентрации пролактина, ТТГ, паратгормона в пределах нормативных значений позволяют исключить гиперпролактинемия и заболевания щитовидной и паращитовидных желез, что могло бы также влиять на состояние костной ткани пациенток [7].

На основании денситрических показателей было установлено, что низкая МПК в поясничном отделе позвоночника наблюдалась у 23,6% (13/55) пациенток основной группы, тогда как низкая МПК шейки бедра была обнаружена в 5,5% (3/55) пациенток с ПНЯ, все указанные случаи сопровождались низкой МПК поясничного отдела позвоночника (табл. 3).

В остальных случаях (42/55) наблюдались нормальные показатели МПК.

В группе сравнения низкие показатели МПК были зарегистрированы в 63,3% случаях (19/30), среди них остеопороз только поясничного отдела позвоночника встречался в 90%

Таблица 3.

Основные характеристики костной ткани у пациенток с ПНЯ и в постменопаузе.

Показатель	Нормы	Основная группа, (n=55) М±δ	Группа сравнения, (n=30) М±δ
BMD (L1-L4), г/см ²		1,06±0,14	0,89±0,09
T-критерий (L1-L4)	>-1,0	-1,0 ± 1,1*	-2,9 ± 0,5
Z-критерий (L1-L4)	>-2,0	-1,0 ± 1,1*	-1,8 ± 0,3
BMD (neck mean), г/см ²		0,91 ± 0,10*	0,77 ± 0,16
T-критерий (neck mean)	>-1,0	-0,9 ± 0,7*	-1,8 ± 0,5
Z-критерий (neck mean)	>-2,0	-0,7 ± 0,8	-0,7 ± 0,4
BMD (total mean), г/см ²		0,92 ± 0,11	0,79 ± 0,21
T-критерий (total mean)	>-1,0	-0,7 ± 0,8*	-1,5 ± 0,7
Z-критерий (total mean)	>-2,0	-0,6 ± 0,9	-0,5 ± 0,4
BMC (L1-L4), г		53,3 ± 9,3*	42,6 ± 8,2
BMC (neck mean), г		4,3 ± 0,5*	3,8 ± 0,5

Примечание: * - достоверность данных по отношению пациенток с ПНЯ и в постменопаузе ($p < 0,05-0,01$).

случаях (27/30), у 1 пациентки из группы сравнения (3,3%) только шейки бедра, у 2-х женщин (6,7%) одновременно поясничного отдела позвоночника и шейки бедра.

При проведении сравнительного анализа основных характеристик костной ткани в группе женщин в постменопаузе Z-критерий был значимо выше, чем при ПНЯ, в обоих изучаемых участках скелета. Это объясняется тем, что с помощью Z-критерия сравнивается состояние костной ткани пациенток со здоровыми сверстницами. В популяции здоровых женщин в постменопаузе МПК в среднем закономерно ниже, чем у пациенток репродуктивного возраста, в связи с физиологическим снижением функции яичников и усилением костного обмена, что, однако, не во всех случаях приводит к постменопаузальному остеопорозу, ввиду наличия других факторов, оказывающих влияние на состояние костной ткани [10, 12].

На дальнейшем этапе нами проведена сравнительная характеристика женщин с ПНЯ с нормальной и низкой минеральной плотностью кости (табл. 4).

В группе с низкой МПК возраст пациенток на момент исследования, а также возраст начала аменореи значимо меньше, по сравнению с нормальной МПК ($p < 0,01$; $p < 0,001$), что указывает на роль возраста начала эстроген-дефицитного состояния, а именно, факта полноценного набора пиковой костной массы. Несмотря на то, что 90% набора пиковой костной массы происходит уже к 20 годам, окончательный ее набор происходит приблизительно к 30 годам [10]. Длительность аменореи значимо больше у пациенток с низкой МПК ($p < 0,001$), что соответствует представлением о роли дефицита эстрогенов в снижении МПК [14].

Таблица 4.

Сравнительная характеристика пациенток с ПНЯ с нормальной и низкой минеральной плотностью кости

Показатель	Низкая МПК (n=13) М ± δ	Нормальная МПК (n=42) М ± δ
Возраст, лет	25,6±5,4*	28,7±5,5
Возраст начала аменореи, лет	19,9 ± 2,7*	24,7±5,8
Длительность аменореи, лет	7,3±3,7*	4,0±2,9
Рост, см	166,8±7,5	165,1±5,9
Масса тела, кг	58,4 ± 9,4	59,5 ± 7,1
ИМТ, кг/м ²	23,0 ± 3,2	21,7 ± 2,8
Талия, см	69,8±5,1	72,0±7,0
Бедра, см	95,5±5,9*	99,2±6,6

Примечание: * - различия по сравнению с группой с нормальной МПК (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Рост, масса тела и индекс массы тела, окружность талии значимо не различались между группами. Окружность бедер у пациенток с низкой МПК значимо меньше, чем при нормальной МПК ($p < 0,01$).

В таблице 4 представлена сравнительная характеристика основных гормональных показателей у пациенток с ПНЯ, в зависимости от состояния костной ткани. Не установлено значимых отличий между концентрацией эстрадиола и ФСГ в группах. Средняя концентрация паратгормона имела тенденцию к повышению в группе с низкой МПК ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о повышенном костном обмене при ПНЯ с низкой МПК в условиях дефицита эстрогенов.

Для оценки связи между изучаемыми количественными показателями был проведен корреляционный анализ. Полученные коэффициенты корреляции между основными характеристиками костной ткани и возрастными характеристиками пациенток с ПНЯ представлены в таблице 5.

Таблица 5.

**Гормональные показатели у пациенток
с нормальной и низкой минеральной плотностью кости при ПНЯ.**

Показатель	Низкая МПК (n=13) М ± δ	Нормальная МПК (n=42) М ± δ
ФСГ, МЕ/л	45,0±3,9	36,6±3,2
ЛГ, МЕ/л	22,6±1,4	21,8±8,3
Пролактин, нг/мл	11,6±0,1	10,6 ±0,1
ТТГ, мМЕ/л	2,0±0,9	1,8±0,6
Эстрадиол, пмоль/л	108,5±4,5	125,2±9,3

Примечание: Различия по сравнению с группой с нормальной МПК: * $p < 0,05-0,01$.

У пациенток с ПНЯ отмечались значимые средние и сильные положительные корреляционные зависимости между возрастом начала аменореи и основными характеристиками костной ткани, как поясничного отдела позвоночника, так и шейки бедра. Средние отрицательные корреляции между длительностью аменореи и основными характеристиками костной ткани обеих исследуемых локализаций так же были характерны для ПНЯ.

При ПНЯ получены обратные корреляции средней силы между уровнем ФСГ и МПК шейки бедра ($r = -0,304$; $p = 0,04$).

В группе женщин в постменопаузе отмечались средние корреляционные зависимости между основными характеристиками костной ткани поясничного отдела позвоночника и такими показателями, как ИМТ, а также ФСГ, анамнез по переломам. Также отмечались сильные и средние корреляционные зависимости между основными характеристиками костной ткани шейки бедра и такими показателями, как возраст, концентрация паратгормона, анамнез по переломам (отрицательные); ИМТ, масса тела.

Выводы:

1. Низкая минеральная плотность кости поясничного отдела позвоночника выявлена у 23,6% пациенток с преждевременной недостаточностью яичников, тогда как низкая МПК шейки бедра была обнаружена в 5,5%.

2. В группе с низкой МПК возраст пациенток на момент исследования, а также возраст начала аменореи значимо меньше, по сравнению с нормальной МПК ($p < 0,01$; $p < 0,001$), что указывает на роль возраста начала эстроген-дефицитного состояния, а именно, факта полноценного набора пиковой костной массы.

3. При ПНЯ ведущую роль в состоянии костной ткани играет возраст на момент начала аменореи ($r = 0,35-0,56$); а также концентрация ФСГ ($r = 0,30-0,57$, $p < 0,05$) и эстрадиола ($r = 0,30-0,60$, $p < 0,05$).

Использованная литература:

1. Бурдули, А. Г. Минеральная плотность костной ткани при различных формах аменореи (гормональные и медико-генетические аспекты) : дис. ... канд. мед. наук : М., 2012. 162 с.
2. Иловайская И.А., Лазебник Л.Б., Куликов А.В. Центральный женский гипогонадизм как модель преждевременного старения // Успехи геронтологии. 2015. Т. 28. № 4. С. 669-673.
3. Кузнецова И. В., Успенская Ю. Б. Остеопороз у молодых женщин со стойким дефицитом эстрогенов // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. № 3. С. 41-46.
4. Максимова Д.Ж., Жукембаева А.М., Жакыпова Б.М. Преждевременная недостаточность яичников (клинический случай) // Universum: медицина и фармакология. 2017. № 6 (40). С. 4-8.

5. Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. Преждевременная недостаточность яичников и сердечно-сосудистые заболевания // *Акушерство и гинекология*. 2015. - № 8. С. 47-52.
6. Табеева Г.И., Позднякова А.А., Марченко Л.А. Эволюция диагностических и лечебных подходов при преждевременной недостаточности яичников // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. - 2013. № 2. С. 31-36.
7. Deb P. Pathogenesis of osteoporosis // *Postmenopausal Osteoporosis : Basic and Clinical Concepts*. – New Delh : Jaypee Brothers, 2013. P. 18-23.
8. Devleta B., Adem B., Senada S. Hypergonadotropic amenorrhea and bone density: new approach to an old problem / *Bone Miner Metabol*. 2004. vol. 22. P. 360-364.
9. Early menopause influences osteopenic or osteoporotic status in postmenopausal women: preliminary results from PROF project / P. Piscitelli et al. // *Osteoporosis International*. 2010. Vol. 21, № 1. P. S53.
10. Khosla S., Oursler M.J., Monroe D.G. Estrogen and the Skeleton // *Trends Endocrinol. Metab*. 2012. Vol. 23, № 11. P. 576-581.
11. Kim J. H., Cho H. T., Kim Y. J. The role of estrogen in adipose tissue metabolism: insights into glucose homeostasis regulation // *Endocr. J*. 2014. Vol. 61, № 11. P. 1055-1067.
12. Lewiecki E. M. Monoclonal antibodies for the treatment of osteoporosis // *Expert Opin. Biol. Ther*. 2013. Vol. 13, № 2. P. 183-196.
13. Lippuner K. The future of osteoporosis treatment – a research update // *Swiss. Med. Wkly*. 2012. Bd. 142. S. w13624.
14. Meczekalski B., Podfigurna-Stopa A., Genazzani A.R. Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density // *Gynecol. Endocr*. 2010. Vol. 26, № 9. P. 652-657.
15. Sun L., Peng Y., Allison C. FSH directly regulates bone mass // *Cell*. 2006. vol.125, № 2. P. 247-260.