

ОСТЕОПОРОЗ, КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА. ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОЦЕНКИ ГОРМОНАЛЬНОГО СПЕКТРА ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН

OSTEOPOROSIS,
AS A MEDICO-SOCIAL PROBLEM.
INFORMATIVE ASSESSMENT
OF THE HORMONAL SPECTRUM
FOR THE EARLY DIAGNOSIS
OF OSTEOPOROSIS IN WOMEN

A. Pateyuk
M. Maximenya
P. Tereshkov
M. Zhilyaeva
E. Kosyakova

Summary. In the blood serum of women suffering from osteopenia and osteoporosis (during menopause), concentrations of free thyroxin (T4) were determined by ELISA, free triiodothyronine (T3), cortisol, parathyroid hormone (PTH), the precursor of calcitriol (25-OH vitamin D) and estradiol (E2); — by the method of chemiluminescent immunoassay. A decrease in estradiol and an increase in the amount of parathyroid hormone, as well as an increase in the metabolite of vitamin D (25(OH) D), were found. In addition, estradiol / PTH values decrease in this category of persons. Using multivariate analysis, it was established that the most significant factors for the formation of osteopenia and osteoporosis in women are the quantities of parathyroid hormone, 25-OH vitamin D, estradiol, and the value of the indicator estradiol / PTH.

Keywords: Osteoporosis, medico-social problem, hormones, women.

Патеев Андрей Владимирович

*Д.м.н., профессор, Забайкальский государственный университет, Чита;
pateykand@yandex.ru*

Максименя Мария Владимировна

К.м.н., с.н.с., Читинская государственная медицинская академия, Чита;

Терешков Павел Петрович

К.м.н., Читинская государственная медицинская академия, Чита;

Жилева Марианна Сергеевна

К.псх.н., доцент, Забайкальский государственный университет, Чита;

Косякова Елена Сергеевна

Ординатор, Читинская государственная медицинская академия, Чита

Аннотация. В сыворотке крови женщин, страдающих остеопенией и остеопорозом (в период менопаузы) были определены концентрации свободного тироксина (Т4) методом ИФА, свободного трийодтиронина (Т3), кортизола, паратиреоидного гормона (ПТГ), предшественника кальцитриола (25-ОН витамина D) и эстрадиола — методом хемилюминесцентного иммунного анализа. Было выявлено снижение уровня эстрадиола и повышение количества паратгормона, а также рост величин метаболита витамина D (25(ОН) D). Кроме того, у данной категории лиц снижаются значения показателя эстрадиол / ПТГ. С помощью многофакторного анализа установлено: наиболее значимыми факторами формирования остеопении и остеопороза у женщин являются величины паратиреоидного гормона, 25-ОН витамина D, эстрадиола и значение показателя эстрадиол / ПТГ.

Ключевые слова: Остеопороз, медико-социальная проблема, гормоны, женщины.

Остеопороз относится к системным заболеваниям, характеризуется прогрессирующим снижением минеральной плотности костной ткани и развитием низкоэнергетических переломов [3, 4]. Экстраполяция приведенных данных на всё население России позволяет предположить, что остеопорозом страдают 14 млн. человек (10% населения страны). Еще у 20 млн. жителей России регистрируется остеопения, которая, также может являться высоким фактором деструкции костной ткани. Таким образом, в целом, 34 млн. жителей

России составляет группу риска спонтанных переломов [14, 15].

На сегодняшний день остеопороз представляет собой медико-социальную проблему, связанную не столько с высокой его распространённостью, как среди женщин, так и мужчин, сколько с трагичностью последствий — тяжелые переломы, значительно снижающие качество жизни, наиболее часто происходящие в позвонках, в проксимальных отделах бедренной, плечевой

костей, а также в дистальном отделе предплечья [18, 19, 23]. При этом, согласно статистике, смертность в течение 1-го года после перелома бедренной кости достигает 45–52%, а 78% больных через 1 год и 65,5% через 2 года после перелома нуждаются в уходе [5, 7, 11, 20, 26, 29].

Кроме того, согласно прогнозам, в последующие годы численность больных остеопорозом будет расти вследствие «старения» нации (по данным Центра демографии и экологии человека РАН лица старше 60 лет в России составляют около 20%), за период 1981–2017 гг. количество людей пенсионного возраста увеличилось более чем на 55% и в ближайшие годы прирост будет продолжаться) [15].

В связи с этим ключевыми задачами практической медицины являются своевременная диагностика, патогенетически обоснованная профилактика и лечение остеопороза и его осложнений.

Для ранней диагностики и мониторинга течения данной патологии используются биохимические методы, которые позволяют характеризовать активность процессов формирования и резорбции костного матрикса.

Рост и созревание костной ткани происходят с рождения до пожилого возраста. Основными компонентами костного матрикса служат кальций и фосфор. Процессы метаболизма этих элементов в организме регулируются большим спектром гормонов [1]. К классическим регуляторам обмена кальция и фосфатов относятся кальцитриол (активная форма витамина D), паратгормон и кальцитонин [1, 16]. В костной ткани паратгормон вызывает её резорбцию, увеличивая дифференцировку и активность остеокластов. Эффект кальцитриола проявляется в активации остеобластами синтеза остеокальцина, щелочной фосфатазы, коллагена, а также в депонировании апатитов кальция [9, 10, 12, 22]. Кальцитонин угнетает процессы резорбции кальция и фосфатов, ингибирует активность остеокластов, уменьшает их количество. В механизмах активного роста костной ткани активное участие принимают половые гормоны [13]. У женщин пожилого возраста эстрогены тормозят резорбцию и в ряде работ показано, что они замедляют развитие постменопаузального остеопороза [24]. Снижение минеральной плотности костной ткани выявляют при первичной и вторичной аменорее, гиперпролактинемии, после овариэктомии у молодых женщин [13]. Половые стероиды сохраняют костную ткань, поддерживают баланс между остеокластами и остеобластами за счёт прямого и опосредованного воздействия на них [8]. Глюкокортикостероиды проявляют деструктивный эффект, усиливая секрецию паратгормона и снижения синтеза коллагена [17]. Влияние тиреоидных гормонов двойствененно: с одной стороны, T_3 стимулирует остео-

генез путем прямого воздействия на остеобласты и хондроциты, а с другой — инициирует резорбцию, активируя остеокласты [6].

Цель работы

Оценить уровень гормонов, участвующих в формировании костной ткани и её резорбции, у пациентов с различной стадией остеопороза и выявить наиболее значимые диагностические критерии развития заболевания с помощью многофакторного анализа.

Материалы и методы

Было обследовано 75 русских женщин в период постменопаузы (48–60 лет), которые были разделены на 3 сопоставимые по паритету группы: 1 группа — 15 условно здоровых женщин (контроль), 2 группа — 30 пациенток с остеопенией и 3 группа — 30 человек с остеопорозом. Критериями исключения были тяжёлая соматическая патология (сердечная недостаточность выше II функционального класса, хроническая обструктивная болезнь лёгких, печеночная, почечная недостаточность), сахарный диабет и другие эндокринные заболевания. Факторы риска ОП определялись согласно «Российским клиническим рекомендациям по остеопорозу» 2012 года.

Минеральная плотность костной ткани поясничном отделе позвоночника и в шейке бедра устанавливалась по T-критерию рентгеновской денситометрии (T-критерию шейки бедра и T-критерию позвоночника).

В сыворотке крови определяли концентрацию свободного тироксина (T_4) методом ИФА с помощью наборов реактивов фирмы «Алкор Био», свободного трийодтиронина (T_3), кортизола, паратиреоидного гормона (ПТГ), предшественника кальцитриола (25-ОН витамина D) и эстрадиола — методом хемилюминесцентного иммунного анализа с использованием парамагнитных частиц (Access2).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows. Количественные данные представляли в виде медианы с верхним и нижним квартилями (25-й и 75-й процентиля) — Me (25;75). При сравнении количественных показателей, использовали критерии Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Для определения взаимосвязей между биохимическими параметрами и показателем минеральной плотности костных структур, а также для определения количества факторов, влияющих на изменение T-критерия рентгеновской денситометрии, был проведен многофакторный анализ. Модель включала переменные:

Таблица 1. Уровень гормонов в крови женщин с различной стадией остеопороза (Ме (25-й; 75-й))

Группы/ Параметры	Контроль (n=15)	Остеопения (n=30)	Остеопороз (n=30)
ПТГ (пг/мл)	35,72 26,66; 50,94	53,90 51,27; 68,28 p=0.002	38,19 35,89; 65,48 p _J =0.043
25-ОН витамин D (нг/мл)	36,98 32,01; 48,16	76,58 46,18; 81,35 p=0.001	53,03 45,17; 60,85 p=0.036 p _J =0.045
Эстрадиол (пг/мл)	65,47 62,44; 67,87	55,21 52,12; 58,28 p=0.002	59,38 54,56; 63,18 p=0.036
Кортизол (нмоль/л)	322,26 200,25; 470,53	243,95 176,15; 304,28	280,22 199,93; 353,19
Свободный трийодтиронин T ₃ (пмоль/л)	5,45 4,95; 5,80	5,32 4,89; 5,90	5,38 4,73; 5,84
Свободный тироксин T ₄ (пмоль/л)	16,45 14,01; 18,56	15,58 13,56; 18,01	15,74 14,03; 18,28

Примечание: n — число обследованных лиц;

p — уровень значимости различий по сравнению с контролем.

p_J — уровень значимости различий по сравнению с остеопенией.

уровень свободного трийодтиронина, кортизола, паратиреоидного гормона, 25-ОН витамина D, эстрадиола и T-критерий рентгеновской денситометрии. Для корреляционного анализа рассчитывался непараметрический критерий ранговой корреляции Спирмана. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое. В работе использовались программные пакеты WinPepi (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>) и MicrOsiris (<http://www.microsiris.com/>).

Результаты

и обсуждение. Результаты биохимического исследования показали, что у всех обследуемых женщин уровни гормонов в сыворотке крови находятся в пределах референсных значений. Однако в группе с остеопенией наблюдается наибольшее количество паратгормона: на 51,2% ($p=0,002$) выше, чем в контроле (табл. 1). При этом и величины 25-ОН витамина D превышают контрольные цифры: во второй группе в 2 раза ($p=0,001$), а в третьей — на 43,4% ($p=0,036$); кроме того, при остеопении показатель данного параметра на 31,0% ($p=0,045$) выше, чем при остеопорозе. Концентрация эстрадиола по сравнению с контролем в группе пациенток с остеопенией снижается на 15% ($p=0,002$), а в группе с остеопорозом — на 8,4% ($p=0,036$).

Значения остальных параметров не имеют статистически значимых отличий в группах обследуемых.

Для установления взаимосвязи патологии костно-суставной системы с гормональными изменениями были рассчитаны соотношения величин гормонов, участвующих в формировании и деминерализации костной ткани. Наиболее значимые различия выявлены в соотношении уровня эстрадиола и паратгормона (эстрадиол / ПТГ): в группе с остеопенией оно снижается на 46,1% ($p=0,006$), а в группе с остеопорозом — на 21,3% ($p=0,041$) относительно контроля, между второй и третьей группами также выявлены достоверные различия. Коэффициент отношения эстрадиола к ПТГ в группе контроля составляет 1,82 [3, 4, 7], в группе с остеопенией — 0,99 [0,93; 1,06], а с остеопорозом — 1,53 [1,01; 1,86].

Таким образом, наибольшие изменения гормонального фона регистрируются в группе женщин с остеопенией. Низкий уровень эстрогенов, вероятно, приводит к снижению содержания Ca^{2+} в костной ткани, что может усугубляться более высокой концентрацией ПТГ, последний, в свою очередь, способствует образованию активных форм витамина D, количество которого также значительно повышается в данной когорте пациентов.

Известно, паратиреодный гормон активирует экспрессию CYP27A1 — фермента 25-гидроксилазы в печени, гидроксилирующего витамин D в 25(OH)D [28].

Эстрогены играют значимую роль в регуляции системы «кальций-витамин D-паратгормон», увеличивая всасывание кальция в кишечнике и его реабсорбцию в почках, ускоряя превращение витамина D в кальцитриол, регулируя синтез, секрецию и гомеостаз паратгормона [24].

После прекращения роста скелета в течение нескольких лет в костях продолжает накапливаться кальций, что приводит к их укреплению и увеличению минеральной плотности костной ткани. В возрасте 35 лет начинается потеря костной массы, которая зависит от гормонального фона женщины. Этот процесс резко ускоряется в постменопаузу, когда уровень половых гормонов снижается, и повышается количество и активность остеокластов, стимулирующих резорбцию костной ткани [27, 30]. С увеличением возраста, особенно после 65–70 лет, важную роль в деструкции костных образований играет также вторичный гиперпаратиреоз, развивающийся в результате уменьшения уровня кальция в крови (низкий уровень его потребления и усвояемости, недостаток витамина D, дефицит половых гормонов) [21, 25].

Многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми факторными взаимосвязями между изучаемыми биохимическими показателями сыворотки крови и T-критерием рентгеновской денситометрии характеризуются величины паратиреодного гормона, 25-OH витамина D, эстрадиола и значение соотношения эстрадиол / ПТГ.

ВЫВОДЫ

1. У женщин в период постменопаузы в сыворотке крови снижается уровень эстрадиола и повышается концентрация паратгормона с одновременным ростом величин метаболита витамина D (25(OH)D).
2. В качестве ранних биохимических маркеров развития остеопороза целесообразно использовать не только количественные значения эстрадиола, паратгормона в крови, а также их соотношение: эстрадиол / ПТГ.
3. Наиболее значимыми факторами формирования остеопении и остеопороза у женщин являются величины паратиреодного гормона, 25-OH витамина D, эстрадиола и значение показателя эстрадиол / ПТГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахполова В.О., Брин В. Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2017; 2: 38–47 с.
2. Бальнин И. В. Гендерные аспекты остеопороза и их связь с кальциевым балансом. Финансы и кредит. 2017; 23(16): 927–248 с.
3. Верткин А. Л., Наумов А. В., Шакирова С. Р., Заиченко Д. М. Остеопороз в практике врача. Современная ревматология. 2011; (2): 64–71 с.
4. Вербовой А. Ф., Пашенцева А. В., Шаронова Л. А. Остеопороз: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2017; 89(5): 90–97 с.
5. Гладкова Е. Н., Ходырев В. Н., Лесняк О. М. Анализ состояния оказания медицинской помощи и исходов у больных с переломом проксимального отдела бедра (данные популяционного исследования). Остеопороз и остеопатии. 2011; 14(3): 7–10 с.
6. Деньга О. В., Колесник К. А. Роль тиреоидных гормонов в интегральной регуляции костного метаболизма в норме и при гипотериозе (обзор литературы). Таврический медико-биологический вестник. 2012; 15 (1): 332–337 с.
7. Добровольская О. В., Торопцова Н. В., Лесняк О. М. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома. Современная ревматология. 2016; 10(3): 29–34 с.
8. Добровольская О. В., Торопцова Н. В. Постменопаузальный остеопороз: качество жизни пациенток после переломов. Эффективная фармакотерапия. 2015; 46(2): 3–6 с.
9. Дыдыкина И. С. Остеопороз: серьезная медико-социальная проблема. Роль витамина D в патогенезе и лечении остеопороза. Русский медицинский журнал. 2008; 4: 186–190 с.
10. Епанов В. В., Епанова А. А., Бухаров А. В., Епанов Д. В., Левченко В. А., Атласова К. В. Факторы риска остеопороза как основного предиктора переломов. Якутский медицинский журнал. 2017; 60(4): 53–54 с.
11. Ершова О. Б., Белова К. Ю., Дегтярев А. А., Ганерт О. А., Романова М. А., Синицына О. С., Белов М. В., Абиссова И. Ю. Анализ летальности у пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости. Остеопороз и остеопатии. 2015; 18(3): 3–8 с.
12. Жиленко М. И., Гусакова Д. А., Тюзиков И. А. Распространенность дефицита/недостаточности витамина D в рутинной клинической практике. Вопросы диетологии. 2017; 7(1): 10–15 с.
13. Марченкова Л. А. Постменопаузальный остеопороз как медико-социальная и экономическая проблема XXI века. В сб.: Современные аспекты фармакотерапии эндокринных заболеваний. Сборник избранных научно-медицинских статей журнала «Фарматека». Под. ред. М. Б. Анциферова. М.: Бионика Медиа. 2016; 197–208 с.
14. Лесняк О. М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2011; 14(2): 7–10 с.
15. Лесняк О. М., Баранова И. А., Белова К. Ю., Гладкова Е. Н., Евстигнеева Л. П., Ершова О. Б. Остеопороз в российской федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018; 24 (1): 155–167 с.

16. Оглоблин Н. А., Спиричев В. Б., Батурич А. К. О потреблении населением России кальция с пищей. Вопросы питания. 2005; (5): 14–17 с.
17. Прохоренко И. О., Сбруева Е. Г. Гормоны стресса и патология опорно-двигательной системы у лиц старших возрастных групп. Вестник новых медицинских технологий, 2012; 8: 36–41 с.
18. Пустозеров В. Г. Баженова Ю. В. Эпидемиология остеопоротических переломов позвонков у лиц пожилого и старческого возраста. Acta Biomedica Scientifica. 2012; 5–1(87): 79–83 с.
19. Раскина Т. А., Аверкиева Ю. В. Частота остеопоротических переломов бедра у лиц старшей возрастной группы г. Кемерово. Современная ревматология. 2013; (1): 50–55 с.
20. Раскина Т. А., Аверкиева Ю. В. Медико-социальные последствия и качество жизни у больных старшей возрастной группы у больных с переломами проксимального отдела бедра. Современная ревматология. 2014; (3): 51–55 с.
21. Санеева Г. А., Александрович Г. А., Буяева Е. М., Фурсова Н. А. Структура и распространенность основных факторов риска при остеопорозе. Успехи современного естествознания. 2015; (3): 82–86 с.
22. Сафонова Ю. А. Влияние уровня обеспеченности витамином D на состояние костно-мышечной ткани у людей старше 65 лет. Остеопороз и остеопатии. 2016; 19(2): 47–48 с.
23. Шмелева С. В. Менопауза и частота переломов. Паллиативная медицина и реабилитация. 2012; (1): 44–46 с.
24. Cannata-Andía J.B., Carrillo-López N., Naves-Díaz M. Estrogens and bone disease in chronic kidney disease: role of FGF23. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010; 19(4): 354–8. doi: 10.1097/MNH.0b013e328338f508.
25. Drew S., Judge A., Javadi M. K. et al. Secondary prevention of fractures after hip fractures: a qualitative study of effective service deliver. Osteoporosis Int. 2014; 25(2): 422 с.
26. Kanis J. A., Oden A., McCloskey E., Johansson H., Wahl D. A., Cooper C. et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. Osteoporosis Int. 2012; 23(9): 2239–2256. DOI: 10.1007/s00198–012–1964–3.
27. Karlamangla A. S., Burnett-Bowie S.M., Crandall C. J. Bone Health During the Menopause Transition and Beyond. Obstet Gynecol Clin North Am. 2018. 45(4): 695–708. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.012. Epub 2018 Oct 25.
28. Keane K. N., Cruzat V. F., Calton E. K., Hart P. H., Soares M. J., Newsholme P., Yovich J.L. Molecular actions of vitamin D in reproductive cell biology. Reproduction. 2017; 153(1): R29–R42. doi: 10.1530/REP-16–0386.
29. Lesnyak O., Ershova O., Belova K., Gladkova E., Sinitina O., Ganert O., Romanova M., Khodirev V., Johansson H., McCloskey E., Kanis J. A. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. Arch Osteoporos. 2012; 7(1–2): 67–73 с.
30. Zuo H., Sun A., Gao L., Xue W., Deng Y., Wang Y., Zhu S., Ma X., Xin H. Effect of Menopausal Hormone Therapy on Bone Mineral Density in Chinese Women: A 2-Year, Prospective, Open-Label, Randomized-Controlled Trial. Med Sci Monit. 2019; 28(25): 819–826. doi: 10.12659/MSM.912166.

© Патеюк Андрей Владимирович (pateykand@yandex.ru), Максименя Мария Владимировна, Терешков Павел Петрович,
Жилыева Марианна Сергеевна, Косякова Елена Сергеевна.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»