

УДК 612.433.018+618.173:616.71-007.234+615.272.2

НЕМСАДЗЕ И. Г., МАЙЛЯН Э. А., ЧУРИЛОВ А. В., КОСТЕЦКАЯ Н. И.,
ЗЯБЛИЦЕВ Д. В., ЛЕСНИЧЕНКО Д. А., МИШИН В. В., МЕЖОВА О. К.
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНОВ У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ ДО И ПОСЛЕ 12-ТИ МЕСЯЧНОГО КУРСА ПРИЕМА АЛЕНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

РЕФЕРАТ. Цель: исследовать сывороточные концентрации эстрадиола, фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеотропного (ЛГ) и тиреотропного (ТТГ) гормонов, а также общей и свободной фракции тестостерона в динамике лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратом алендроновой кислоты.

Материал и методы. С целью изучения гормональных особенностей у женщин с постменопаузальным остеопорозом было обследовано 136 пациентов в динамике лечения алендроновой кислотой в течение 12 месяцев. Контрольными данными служили результаты исследования 75 женщин аналогичного возраста, без остеопороза.

Результаты. Выполненные исследования позволили выявить изменения уровней отдельных гормональных показателей при остеопоротических нарушениях у женщин в постменопаузе. Постменопаузальный остеопороз перед началом антиостеопоротического лечения характеризовался достоверно сниженными концентрациями ТТГ ($p = 0,025$) и близкой к статистической значимости тенденцией к уменьшению содержания в сыворотке крови тестостерона свободного ($p = 0,079$). При этом по уровням эстрадиола, ФСГ, ЛГ, общего тестостерона пациенты с постменопаузальным остеопорозом существенно не отличались от здоровых женщин ($p > 0,05$).

Выводы. Полученные результаты целесообразно использовать для разработки индивидуальных схем терапии постменопаузального остеопороза.

Ключевые слова: гормоны, постменопаузальный остеопороз, лечение, алендронат.

Постменопаузальный остеопороз (ОП) – широко распространенное хроническое прогрессирующее метаболическое системное заболевание скелета, возникающее у женщин в постменопаузе, характеризующееся снижением минеральной плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани, вследствие чего уменьшается ее прочность и повышается риск переломов [1]. До 40% женщин в постменопаузальном периоде страдают ОП, и этот показатель неуклонно будет расти с течением времени [2]. По данным российских популяционных исследований, примерно треть женщин старше 50 лет подвержена ОП [3].

Постменопаузальный ОП является мультифакторным заболеванием [4]. При этом внушительное количество исследований свидетельствует о первостепенной и фундаментальной роли в потере костной массы женщинами в постменопаузе гормональных изменений, в частности снижения продукции эстрогенов [1, 5].

Цель исследования – исследовать сывороточные концентрации эстрадиола, фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеотропного (ЛГ) и тиреотропного (ТТГ) гормонов, а также общей и свободной фракции тестостерона в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом алендроновой кислоты.

Материалы и методы

Исследование проводили в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Все участники оригинального исследования предоставили письменное добровольное информированное согласие. При отборе пациентов в исследование критериями включения были: женский пол, наличие постменопаузы и ОП. В исследовании не участвовали женщины, принимающие антиостеопоротические средства, гормональную заместительную терапию или имеющие вторичный ОП (хирургическая или медикаментозная менопауза, прием глюкокортикостероидов, длительная иммобилизация, гиперпаратиреоз, гипертиреоз, сахарный диабет и др.).

С целью изучения гормональных характеристик постменопаузального ОП было обследовано 136 пациентов с вышеуказанным заболеванием в динамике лечения алендроновой кислотой. Средний возраст женщин при первом обследовании составил $59,3 \pm 0,7$ лет. Согласно классификации этапов функционирования репродуктивной системы женщин, разработанной рабочей группой экспертов STRAW+10, пациенты имели +1 и +2 стадии [5].

В контрольную группу было включено 75 женщин с аналогичными возрастными и постменопаузальными характеристиками, не имеющих ОП.

Для выявления заболевания скелета женщинам выполняли остеоденситометрию, для чего использовали денситометр «Discovery» (HOLOGIC Inc., США).

Пациентам с подтвержденным постменопаузальным ОП назначали лечение алендронатом (по 70 мг внутрь, 1 раз в неделю) в течение 12 месяцев. Все пациенты с постменопаузальным ОП принимали также препараты витамина D (холекальциферол по 800 МЕ/сутки) и кальция (по 1000 мг/сутки).

В динамике лечения (до и спустя 12 месяцев терапии) определяли в сыворотке крови содержание эстрадиола, ФСГ, ЛГ, ТТГ, а также общей и свободной фракции тестостерона. Исследование гормонов вы-

полняли с помощью соответствующих иммуноферментных тест систем производства «Алкор-Био» и «Вектор-Бест» (РФ).

При выполнении статистической обработки полученных результатов использовали непараметрические методы. Результаты исследований представляли в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q_{25\%}; Q_{75\%}]$). Для сравнения центров двух независимых выборок использовали U-тест Манна-Уитни, а для выявления статистически значимых изменений показателей в динамике лечения – Т-критерий Вилкоксона. Статистически значимыми отличия принимали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Выполненные исследования позволили выявить изменения уровней отдельных гормональных показателей при остеопоротических нарушениях у женщин в постменопаузе (табл.). По уровням эстрадиола, ФСГ, ЛГ и общего тестостерона пациенты с постменопаузальным остеопорозом существенно не отличались от здоровых женщин ($p > 0,05$).

Постменопаузальный ОП перед началом антиостеопоротического лечения характеризовался достоверно сниженными концентрациями ТТГ ($p = 0,025$) и близкой к статистической значимости тенденцией к уменьшению содержания в сыворотке крови тестостерона свободного ($p = 0,079$).

В динамике лечения существенных изменений в концентрациях изученных гормонов установлено не было (табл.). Обращает внимание только лишь близкая к статистической значимости тенденция к нарастанию показателей тестостерона свободного ($p = 0,062$).

К концу 12-ти месячного курса терапии постменопаузального ОП содержание в сыворотке крови женщин гормонов не отличалось от аналогичных показателей, определенных в контрольной группе. У пациентов, прошедших курс терапии, сывороточные значения эстрадиола, ФСГ и ЛГ соответствовали контрольным показателям, при этом значения p составили соответственно 0,280, 0,500 и 0,694.

Таблица. Концентрации гормонов в сыворотке крови у женщин сравниваемых групп (Me [Q25%; Q75%])

Показатель, ед.изм.	Контрольная группа (n = 75)	Основная группа (n = 136)		P _к	P _о
		До лечения	После лечения		
Эстрадиол, пг/мл	16,7 [11,3; 27,5]	17,5 [10,9; 27,2]	15,8 [9,8; 25,4]	0,973	0,251
ФСГ, мМЕ/мл	60,2 [40,3; 74,7]	64,3 [43,9; 81,3]	64,3 [38,6; 84,4]	0,279	0,907
ЛГ, мМЕ/мл	46,2 [38,8; 55,5]	46,2 [33,0; 60,6]	48,1 [29,2; 67,1]	0,910	0,865
ТТГ, мкМЕ/мл	2,43 [1,59; 3,01]	1,91 [1,20; 2,87]	2,04 [1,02; 3,03]	0,025	0,590
Тестостерон общий, нмоль/л	1,51 [0,65; 2,42]	1,49 [0,64; 2,35]	1,54 [0,78; 2,57]	0,817	0,141
Тестостерон свободный, нг/л	1,69 [0,99; 3,06]	1,56 [0,70; 2,51]	1,70 [1,00; 3,10]	0,079	0,062

Примечания: P_к – сравнение исходных данных основной группы и группы контроля;
P_о – сравнение данных основной группы после лечения и группы контроля.

Не было выявлено различий между пациентами с постменопаузальным ОП после лечения и лицами контрольной группы также и по значениям ТТГ ($p = 0,215$), тестостерона общего ($p = 0,418$), тестостерона свободного ($p = 0,890$).

Анализируя результаты многочисленных эпидемиологических и молекулярно-генетических исследований, можно считать, что развитие ОП на 75–85% зависит от генетической предрасположенности и на 15–25% от факторов окружающей среды [6, 7]. Широкая распространенность, тяжесть течения, особенно при переломе шейки бедра и невозможность самообслуживания определяют высокую социальную значимость данного заболевания [8].

Остеопоротические изменения скелета – это патологическое состояние, характеризующееся снижением минеральной плотности кости, ее микроархитектурными нарушениями с изменениями кальций-фосфорного гомеостаза и процесса ремоделирования. С формированием постменопаузального ОП у женщины повышается ломкость костей и нарастает риск переломов [9, 10].

Причиной развития постменопаузального ОП является гипоестрогемия [11]. На фоне сниженной продукции эстрогенов наблюдаются изменения количественных и качественных характеристик

кости. Снижение минерализации кости сопровождается нарушениями взаимосвязей между костными трабекулами, перфорациями трабекулярных пластинок, отрицательным балансом ремоделирования, что и создает условия для возникновения патологических переломов [12–15].

Гормональная регуляция метаболизма костной ткани имеет большое значение в процессах минерализации. Установлено, что ключевая роль в кальций-фосфорном обмене принадлежит гормональной форме витамина D, дефицит которого выявлен у 89% женщин в постменопаузальном периоде [16]. Эстрогены также оказывают важное регулирующее влияние на костную ткань. Они обеспечивают нормальную минерализацию кости, закрытие эпифизов, активацию образования костного протеина. Эстрогены стимулируют остеобласты, повышают апоптоз остеокластов и снижают синтез провоспалительных цитокинов [12, 17].

В нашем исследовании установлено существенное снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови у женщин в постменопаузе по сравнению с общепринятыми нормами гормона в репродуктивном возрасте. Причем, выявленная нами степень гипоестрогемии не зависела от наличия остеопоротических нарушений (16,7 [11,3; 27,5] пг/мл в контроле и 17,5 [10,9; 27,2] пг/мл в основной группе; $p > 0,05$).

Полученные нами данные согласуются с результатами проспективного Роттердамского исследования продолжительностью более 6 лет. Уровень эстрадиола у женщин с установленными деформациями тел позвонков и без них не различался в двух группах пациентов, составив соответственно $20,5 \pm 3,0$ и $23,0 \pm 1,5$ пмоль/л [18]. По другим же данным уровни эстрадиола в сыворотке положительно коррелируют с минеральной плотностью кости [19].

Выявленное нами повышение уровней ФСГ у женщин в постменопаузе по сравнению с референсными значениями для репродуктивного возраста согласуется с общепринятыми представлениями об изменениях вышеуказанного гормона у женщин старше 50 лет до значений более 50 мМЕ/мл [5]. При этом концентрации ФСГ у пациентов с постменопаузальным ОП ($64,3$ [43,9; 81,3] мМЕ/мл) не отличались от аналогичных показателей в контрольной группе ($60,2$ [40,3; 74,7] мМЕ/мл, $p = 0,279$).

Тестостерон обладает благоприятным действием на костную ткань – активирует анаболические процессы, снижает резорбцию костной ткани, стимулирует перистальтический рост кости, способствует задержке в организме фосфора, калия, натрия и хлоридов. У женщин в постменопаузе его продукция снижается, вследствие чего угнетаются анаболические процессы в костной ткани, и нарушается ее образование [20]. Если в нашем исследовании установлена всего лишь тенденция к снижению концентраций тестостерона свободного при ОП ($p = 0,079$), то в других исследованиях была выявлена достоверная связь низких уровней общего и свободного тестостерона со снижением минеральной плотности кости у женщин в постменопаузе [21].

Гормоны щитовидной железы необходимы для нормального развития скелета и метаболизма костей у взрослых, но оказывают пагубное воздействие на костные структуры при дисфункции щитовидной железы [22]. Так, тяжелый гипертиреоз увеличивает вероятность ОП. Субклинический гипертиреоз при низком уровне ТТГ так же может влиять на метаболизм костей, приводя к снижению минеральной

плотности костной ткани и повышенному риску переломов, что особенно актуально для женщин в постменопаузе [22].

Наши данные о более низких концентрациях ТТГ у женщин с постменопаузальным ОП согласуются с результатами других исследований. Показано, что уровни ТТГ были ниже в группе с постменопаузальным ОП ($2,03 \pm 1,08$ против $2,40 \pm 1,24$ мМЕ/л в контроле; $p = 0,040$), причем снижение содержания ТТГ было независимым фактором риска ОП [23]. Кроме того, была отмечена положительная корреляция ТТГ с минеральной плотностью кости [24, 25]. Таким образом, снижение уровня ТТГ может быть ранним индикатором возникновения ОП [26].

Кроме вышеизложенного, следует отметить, что одной из возможных причин тиреоидного дисбаланса, которая обуславливает его связь с ОП, является аутоиммунное заболевание щитовидной железы, которое связано со снижением минеральной плотности костной ткани и высоким риском переломов у эутиреоидных женщин в постменопаузе [27]. Наличие в крови антител к тиреопероксидазе является потенциальным маркером повышенного риска переломов у таких пациентов.

Выводы и практические рекомендации

1. Постменопаузальный остеопороз характеризуется сниженным уровнем в сыворотке крови ТТГ ($p = 0,025$) и тенденцией к снижению содержания свободного тестостерона ($p = 0,079$).

2. 12-ти месячный прием алендроновой кислоты существенно не влияет на гормональный статус пациентов с постменопаузальным остеопорозом ($p > 0,05$).

3. Полученные результаты целесообразно использовать для разработки индивидуальных схем терапии постменопаузального остеопороза.

4. Сделанные в работе выводы являются обоснованием для дальнейшего изучения роли субклинического гипертиреоза в возникновении постменопаузального остеопороза.

Список литературы

1. Поворознюк, В.В. Регуляция эстрогенами ремоделирования костной ткани [Текст] / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 1. – С. 14–18.
2. Rachner, T.D. Osteoporosis: now and the future [Text] / T. D. Rachner, S. Khosla, L. C. Hofbauer // Lancet. – 2011. – V. 377, № 9773. – P. 1276–1287. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62349-5.
3. Лесняк, О.М. Международные научные проекты в области остеопороза: общие усилия, одна цель [Текст] / О.М. Лесняк // Российский семейный врач. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 43–44. doi: 10.17816/RFD2016243-46.
4. Майлян, Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути [Текст] / Э.А. Майлян // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – № 2. – С. 15–19.
5. STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging [Text] / S.D. Harlow [et al.] // Menopause. – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 387–395. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
6. Developmental origins of osteoporosis: the role of maternal nutrition [Text] / C. Cooper [et al.] // Advances in experimental medicine and biology. – 2009. – Vol. 646, № 1. – P. 31–39.
7. Özbaş, H. Genetic and environmental factors in human osteoporosis [Text] / H. Özbaş, Onrat Tutgun, K. Özdamar // Molecular biology reports. – 2012. – Vol. 39, № 12. – P. 11289–11296.
8. Казимирко, В.К. Инволюционный остеоартроз и остеопороз [Текст] / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.В. Флегонтова. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2011. – 724 с.
9. Лесняк, О.М. Новая парадигма в диагностике и лечении остеопороза: прогнозирование 10-летнего абсолютного риска перелома (калькулятор FRAX) [Текст] / О.М. Лесняк // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – № 1. – С. 23–28.
10. Derk, C.T. Osteoporosis in females prior to menopause: current concepts regarding definition, screening and management [Text] / C.T. Derk // Minerva medica. – 2006. – Vol. 97, № 6. – P. 479–86.
11. 2015 Guidelines for Osteoporosis in Saudi Arabia: Recommendations from the Saudi Osteoporosis Society [Text] / Y. Al-Saleh [et al.] // Ann. Saudi Med. – 2015. – Vol. 35, № 1. – P. 1–12.
12. Поворознюк, В.В. Остеоиммунология: иммунологические механизмы в патогенезе постменопаузального остеопороза [Текст] / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 6. – С. 17–22.
13. Рожинская, Л.Я. Современные стратегии профилактики и лечения постменопаузального остеопороза [Текст] / Л.Я. Рожинская // Медицинский совет. – 2012. – № 7. – С. 20–23.
14. A semi-mechanistic model of bone mineral density and bone turnover based on a circular model of bone remodeling [Text] / E. van Schaick [et al.] // Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics. – 2015. – Vol. 42, № 4. – P. 315–332.
15. Dual pathways to endochondral osteoblasts: a novel chondrocyte-derived osteoprogenitor cell identified in hypertrophic cartilage [Text] / J. Park [et al.] // Biology open. – 2015. – Vol. 4, № 5. – P. 608–621.
16. Поворознюк, В.В. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку [Текст] / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 5. – С. 7–13.
17. Насонов, Е.Л. Клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза [Текст] / Е.Л. Насонов, Л.И. Беневоленская, О.М. Лесняк // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – С. 231–239.
18. Деревянченко, Л.В. Остеопороз позвоночника как мультидисциплинарная проблема [Текст] / Л.В. Деревянченко, В.Г. Помников // Здоровье – основа человеческого потенциала – проблемы и пути их решения. – 2010. – Т. 1, № 5. – С. 414.
19. Bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis and their correlation with bone mineral density and menopause duration [Text] / C.V. Gurban [et al.] // Rom J Morphol Embryol. – 2019. – Vol. 60, № 4. – P. 1127–1135. PMID: 32239087.
20. Кишакевич, І.Т. Особливості патогенезу остеопорозу у жінок з природною менопаузою [Текст] / І.Т. Кишакевич // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – Т. 75, № 5. – С. 78–79.
21. Vitamin D Metabolites and Sex Steroid Indices in Postmenopausal Women with and without Low Bone Mass [Text] / N.M. Al-Daghri [et al.] // Metabolites. – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 86. doi: 10.3390/metabo11020086.
22. Delitala, A.P. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis [Text] / A.P. Delitala, A. Scuteri, C. Doria // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 1034. doi: 10.3390/jcm9041034.

23. Low Normal TSH Levels and Thyroid Autoimmunity are Associated with an Increased Risk of Osteoporosis in Euthyroid Postmenopausal Women [Text] / L. Yang [et al.] // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. – 2021. – Vol. 21, № 5. – P. 859–865. doi: 10.2174/1871530320666200810144506.
24. Evaluation of thyroid function status among postmenopausal women with and without osteoporosis [Text] / B. Acar [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet*. – 2016. – Vol. 134, № 1. – P. 53–57. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.11.025.
25. Begić, A. Influence of thyroid hormones on bone density [Text] / A. Begić, A. Begić, A. Arnautović-Halimić // *Med Glas (Zenica)*. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 35–40. doi: 10.17392/1056-20.
26. Evaluation of Thyroid Hormone Status and Bone Density Ratio in Euthyroid Postmenopausal Women in Early and Late Stage of Bone Loss [Text] / A. Arnautović-Halimić [et al.] // *Mater Sociomed*. – 2019. – Vol. 31, № 2. – P. 115–118. doi: 10.5455/msm.2019.31.115-118.
27. The impact of thyroid autoimmunity (TPOAb) on bone density and fracture risk in postmenopausal women [Text] / S.P. Polovina [et al.] // *Hormones (Athens)*. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 54–61. doi: 10.14310/horm.2002.1719.

02.04.2021

NEMSADZE I. G., MAYLYAN E. A., CHURILOV A. V., KOSTETSKAYA N. I.,
 ZYABLITSEV D. V., LESNICHENKO D. A., MISHIN V. V., MEZHOVA O. K.
 STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION
 «M. GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY»

INDICATORS OF HORMONES IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS BEFORE AND AFTER A 12-MONTH COURSE OF TAKING ALENDRONIC ACID

SUMMARY. Objective. To determine the serum concentrations of estradiol, FSH, LH, TSH, as well as the total and free fraction of testosterone in the dynamics of treatment of women with postmenopausal osteoporosis with alendronic acid.

Materials and methods. In order studying the hormonal characteristics in women with postmenopausal osteoporosis, 136 patients with the above disease were examined in the dynamics of treatment with alendronic acid for 12 months. The control data were the results of a study of 75 healthy women of the same age.

Results. The performed studies have revealed changes in the levels of individual hormonal parameters in the osteoporotic disorders in postmenopausal women. Before starting antiosteoporotic treatment, postmenopausal osteoporosis was characterized by significantly reduced TSH concentrations ($p = 0.025$) and a tendency close to statistical significance to a decrease in free testosterone content in blood serum ($p = 0.079$). At the same time patients with postmenopausal osteoporosis did not differ significantly from healthy women ($p > 0.05$) in terms of the levels of estradiol, FSH, LH and total testosterone.

Conclusion. It is advisable to use the obtained results for the development of personalized treatment regimens for postmenopausal osteoporosis.

Key words: hormones, postmenopausal osteoporosis, treatment, alendronate.