

СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ЦЕНТРАЛЬНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ КАК ПОКАЗАТЕЛИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

ИЛОВАЙСКАЯ И.А.^{1*}, ЛАЗЕБНИК Л.Б.², ЗЕКЦЕР В.Ю.³, ДРЕВАЛЬ А.В.⁴, МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А.⁵

¹ к. м. н., доцент, старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (директор — проф. Палеев Ф.Н.);

² д. м. н., профессор, кафедра амбулаторно-поликлинической терапии лечебного факультета (зав. каф. — проф. Бойцов С.А.) Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный Медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор — проф. Янушевич О.О.);

³ к. м. н., старший научный сотрудник НОКЦ «Метаболический синдром» НИЦ государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский Медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор — член-корр РАН, Глыбочко П.В.);

⁴ д. м. н., профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (директор — проф. Палеев Ф.Н.);

⁵ д.м.н., профессор, академик РАН, зам. директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр Минздрава России, профессор кафедры эндокринологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский Медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Целью данного исследования было сравнить состояние минерального обмена и минеральную плотность кости у женщин молодого возраста с центральным (гипогонадотропным) гипогонадизмом со здоровыми молодыми женщинами, а также с женщинами в физиологической постменопаузе среднего/пожилого возраста.

Были обследованы 73 пациентки с центральным женским гипогонадизмом (изолированный гипогонадизм $n=35$, гипопитуитаризм $n=38$) в возрасте 25 [21,2; 30,5] лет, с длительностью аменореи 5 [2,3; 10,1] лет; 47 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом в возрасте 24 [23,1; 28,0] лет ($p=0,93$ по сравнению с женщинами с центральным гипогонадизмом) и 50 здоровых женщин в физиологической естественной постменопаузе в возрасте 56 [53; 58] лет, длительность постменопаузы 6,0 [2,1; 10,0] лет ($p=0,9$ по сравнению с женщинами с центральным гипогонадизмом).

При центральном женском гипогонадизме концентрации Ca^{++} и ЩФ статистически значимо превышали показатели здоровых женщин аналогичного возраста, при этом не отличались таковых у женщин в постменопаузе. Т-критерий $\leq -2,5 \text{ SD}$ в поясничных позвонках при центральном гипогонадизме и в постменопаузе отмечены в 55% и 28% случаев соответственно ($p<0,001$), в бедре — 27% и 7% соответственно ($p=0,002$). Факторами, способствующими более низким показателям МПК у молодых женщин с центральным гипогонадизмом, являлись длительность гипогонадизма, низкий уровень общего тестостерона, первичная аменорея. Существенных различий минерального обмена и МПК при изолированном гипогонадизме и гипопитуитаризме выявлено не было.

Центральный гипогонадизм в молодом возрасте является более важным фактором снижения МПК, чем физиологическая менопауза в соответствующем среднем возрасте, что приводит к преждевременному старению костной системы.

Ключевые слова: минеральный обмен, минеральная плотность кости, центральный гипогонадизм у женщин, гипопитуитаризм, преждевременное старение



Эстрогены участвуют в процессах формирования скелета, в развитии полового диморфизма, в наборе пика костной массы, поддержании минерального гомеостаза и костного баланса в течение всего репродуктивного периода [1].

Рецепторы к эстрогенам обнаруживаются на поверхностных мембранах остеоцитов, остеокластов и остеобластов [2, 3]. Хорошо известно, что снижение уровня эстрогенов в перименопаузе приводит к ускорению потерь минеральной плотности кости (МПК) и является патогенетической основой формирования остеопороза у женщин старшего возраста [4, 5].

В молодом возрасте действие эстрогенов принципиально важно для физиологического состояния костной ткани. Гипоэстрогения различного происхождения приводит к снижению минеральной плотности кости в пременопаузе [1, 6]. У молодых женщин-спортсменок

с гипогонадотропной аменореей отмечается снижение МПК по сравнению с женщинами с регулярным менструальным циклом, получающих такие же физические нагрузки, [7, 8], что является клиническим подтверждением важности влияния эстрогенов на кость. Есть также работы о снижении МПК у пациенток с аменореей на фоне снижения до критической массы тела [9], хотя, помимо гипозестрогении, у этой когорты пациенток фактором снижения минеральной плотности кости могут быть и нарушения питания.

Центральный гипогонадизм может быть не только изолированным, но и сочетаться с другими видами гипопитуитарной недостаточности. Среди пациентов с дефицитом гормона роста снижение МПК и деформация позвонков

* e-mail: irena.ilov@yandex.ru

на рентгенограммах отмечались в первую очередь у лиц с гипогонадизмом [10], отсутствие терапии половыми стероидами при гипопитуитаризме было ассоциировано с более низкими показателями МПК [11].

Тем не менее, исследований состояния костной системы у женщин репродуктивного возраста с центральным гипогонадизмом немного, и сравнение с женщинами с гипопитуитаризмом в постменопаузе не проводилось.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить состояние минерального обмена и минеральной плотности кости у женщин молодого возраста с центральным гипогонадизмом со здоровыми молодыми женщинами, а также с женщинами в физиологической постменопаузе среднего/пожилого возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данное одномоментное исследование вошли 73 пациентки с центральным женским гипогонадизмом без соматических заболеваний в возрасте от 19 до 43 лет (медиана 25 [21,2; 30,5] лет), с длительностью аменореи не менее 12 мес: с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом ($n=35$), и с гипогонадотропным гипогонадизмом в сочетании с другими видами недостаточности гормонов аденогипофиза (т.е. с гипопитуитаризмом — $n=38$). На момент исследования гипотиреоз и гипокортицизм были компенсированы: содержание св. Т4 было в пределах референсных значений для здоровых лиц, клинических признаков надпочечниковой недостаточности у больных не отмечалось. Доля женщин с первичной и вторичной аменореей была 37% и 63% соответственно.

Кроме того, были обследованы 47 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом без гинекологических и соматических заболеваний в возрасте от 18 до 44 лет (медиана 24 [23,1; 28,0] лет, по сравнению с женщинами с центральным гипогонадизмом $p=0,93$) и 50 здоровых женщин без гинекологических и соматических заболеваний в физиологической естественной постменопаузе в возрасте от 51 до 66 лет (медиана 56 [53; 58] лет).

Длительность аменореи при центральном гипогонадизме составила от 1 года до 22 лет (медиана), длительность физиологической постменопаузы — от 1 до 20 лет (медиана 5 [2,3; 10,1] лет и 6,0 [2,1; 10,0] лет, соответственно, $p=0,9$).

Биохимические показатели исследовались при помощи анализатора Hitachi 912 по стандартной методике. Определение концентрации ХС, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, ЩФ, ионизированного кальция, фосфора, ГГТП, АЛТ, АСТ, ЛДГ в сыворотке периферической крови проводилось при использовании стандартных наборов фирмы Roche (Швейцария). Пробы для определения этих показателей забирались в утренние часы (8–11 ч.), натощак при венепункции локтевой вены.

Гормональные исследования: определение концентрации эстрадиола (Е2), общего тестостерона (Т), пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), свободного тироксина (св.Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ), проводилось при помощи автоматизированной системы «Vitros» фирмы «Johnson and Johnson company» методом усиленной люминисценции. Определение концентрации ДГЭА-С проводилось иммуноферментным методом «Immulite2000» (США). Определение концентрации ЛГ, ФСГ и половых стероидов у здо-

ровых женщин проводилось на 5–7 день менструального цикла.

Денситометрическое исследование: содержание МПК определяли на денситометре фирмы «Holodigc Discovery А» (США) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии по стандартной методике.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием статистической программы Statistica 10.0 (SOFTSTAT) для Windows 7.0 с применением методов вариационной статистики для непараметрических данных. Результаты представлены в виде медианы (Me) [интерквартильный размах Q25; Q75]. Для проведения корреляционного анализа использовался метод Спирмана.

Для определения статистической значимости различий непрерывных переменных в независимых группах использовался метод Крускала-Уоллиса — для множественного сравнения, и U-тест Манна-Уитни с поправкой Бонферони для попарного сравнения групп.

Критический уровень значимости при статистической проверке гипотез в данном исследовании был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных женщин показатели кальция и фосфора не выходили за пределы референсных значений (см. табл. 1). Однако при центральном женском гипогонадизме концентрации ионизированного кальция и ЩФ статистически значимо превышали показатели здоровых женщин аналогичного возраста, при этом по сравнению с женщинами в постменопаузе таких различий обнаружено не было. При анализе результатов обследования минерального обмена в подгруппах пациенток с изолированным центральным гипогонадизмом и гипопитуитаризмом различий уровня ионизированного кальция, фосфора и ЩФ обнаружено не было: кальций ионизированный 1,13 [1,08; 1,19] ммоль/л и 1,16 [1,11; 1,21] ммоль/л ($p=0,25$), фосфор 1,15 [1,06; 1,4] и 1,25 [1,12; 1,46] ммоль/л ($p=0,15$), ЩФ 162 [142; 183] мЕд/л и 160 [142; 255] мЕд/л ($p=0,5$), соответственно.

Повышение уровней ионизированного кальция и ЩФ можно расценить как косвенные маркеры повышения костного обмена (за счет усиления костной резорбции) на фоне дефицита половых стероидов вследствие центрального гипогонадизма или физиологической менопаузы. Этот вывод подтверждается данными исследования уровня маркера костной резорбции СТх: у пациенток с гипогонадизмом ($n=28$) данный показатель был статистически значимо выше по сравнению с здоровыми женщинами молодого возраста ($n=25$): 0,84 [0,54; 1,21] нг/мл и 0,54 [0,53; 0,58] нг/мл соответственно ($p=0,025$).

По результатам проведенной денситометрии было выявлено, что у женщин с центральным гипогонадизмом Z-критерий в поясничных позвонках широко варьировал от -4,2 SD до 1,2 SD, медиана -2,0 [-2,8; -1,0] SD, в бедре в целом — от -2,8 SD до 1,7 SD, медиана -1,0 [-1,8; -0,4] SD; выраженный дефицит костной массы (Z-критерий ≤ -2 SD) отмечен в поясничных позвонках у 51,8% пациенток, и в бедре — у 18,4% пациенток; показатели МПК в пределах от -1 SD до -2 SD были отмечены еще у 24,7% пациенток в позвоночнике и у 24,5% пациенток — в бедре.

Частота дефицита костной массы в поясничных позвонках при изолированном гипогонадизме и гипопитуитариз-

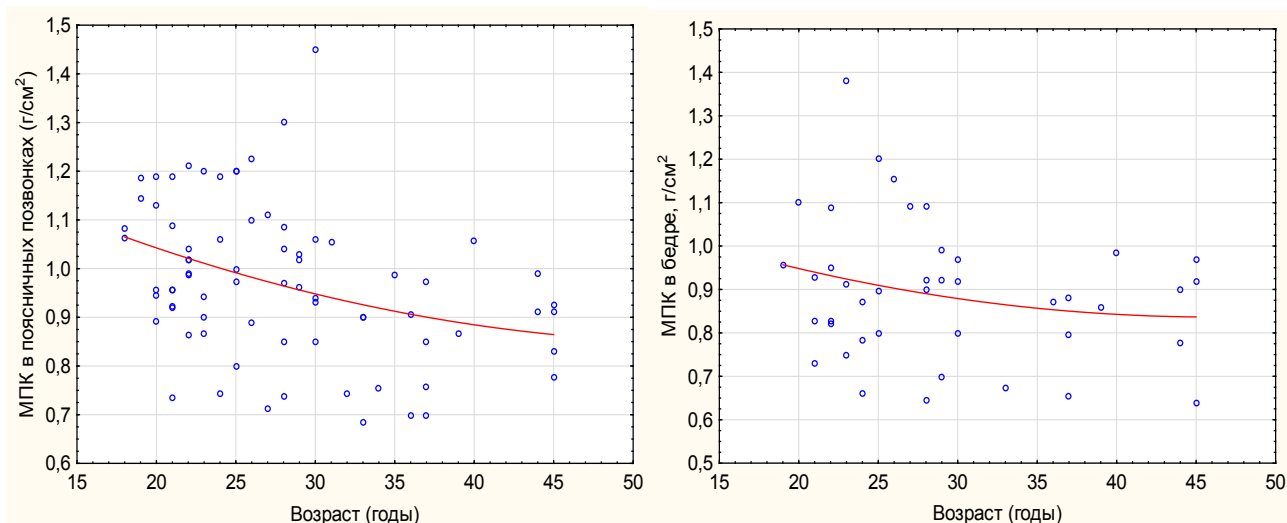


Рис. 1. Отсутствие формирования пика костной массы у пациенток с центральным гипогонадизмом

Таблица 1.

Показатели минерального обмена у обследованных женщин

Показатель Ме [25; 75]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=47)	r ¹	Основная группа Центральный гипогонадизм (n=73)	r ²	Группа сравнения 2 Здоровые в постменопаузе (n=50)	r ³
Ca ²⁺ ммоль/л	1,06 [1,02; 1,11]	<0,001	1,17 [1,10; 1,19]	0,11	1,16 [1,14; 1,18]	<0,001
P ммоль/л	1,27 [1,13; 1,53]	0,07	1,15 [1,09; 1,22]	0,12	1,31 [1,23; 1,49]	0,06
ЩФ, Мед/л	139 [125; 150]	0,006	175 [141; 232]	0,08	183 [137; 240]	0,009

r¹ – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 1

r² – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 2

r³ – значимость различий показателей всех изучаемых групп

Таблица 2.

Показатели состояния костной ткани при центральном изолированном гипогонадизме и при гипопитуитаризме

Показатель Ме [25; 75]	Изолированный гипогонадизм n=27	Гипопитуитаризм n=35	P
L1-L4 Z-критерий	-2,1 [-2,77; -0,95]	-1,9 [-2,7; -1,2]	0,8
L1-L4 г/см2	0,951 [0,895; 1,089]	0,965 [0,878; 1,056]	0,56
L1-L4 %	83 [74; 92]	80 [73; 88]	0,27
Бедро Z-критерий	-1,0 [-2,3; -0,1]	-0,9 [-1,6; -0,5]	0,93
Бедро г/см2	0,911 [0,802; 0,989]	0,880 [0,773; 0,934]	0,41
Бедро %	92 [80; 100]	88 [82; 93]	0,33

Таблица 3.

Показатели состояния костной ткани при центральном гипогонадизме у женщин с первичной и вторичной аменореей

Показатель Ме [25; 75]	Аменорея I n=21	Аменорея II n=41	P
L1-L4 Z-критерий	-2,4 [-2,9; -1,75]	-1,2 [-2,6; -0,6]	0,006
L1-L4 г/см2	0,920 [0,857; 0,994]	1,019 [0,912; 1,109]	0,034
L1-L4 %	78 [73; 85]	88 [76; 92]	0,029
Бедро Z-критерий	-1,3 [-2,35; -0,75]	-0,7 [-1,4; 0]	0,024
Бедро г/см2	0,800 [0,702; 0,898]	0,922 [0,870; 0,984]	0,007
Бедро %	84 [73; 91]	94 [88; 100]	0,012

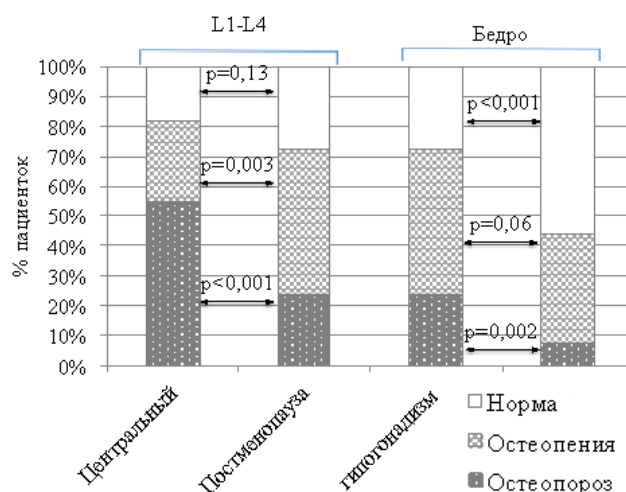


Рис. 2. Сравнение показателей Т-критерия при центральном женском гипогонадизме и в постменопаузе.

ме не отличалась: 54,5% и 48,3% соответственно ($p=0,97$), однако в бедре встречалась значительно чаще — 32% и 4% соответственно ($p<0,001$).

При сравнении показателей костной массы у пациенток с изолированным гипогонадизмом и гипопитуитаризмом существенных различий выявлено не было (см. табл. 2)

Потеря минеральной плотности кости продолжается по мере увеличения длительности гипогонадизма — были выявлены статистически значимые обратные корреляционные зависимости между длительностью аменореи у пациенток с центральным гипогонадизмом и МПК поясничных позвонков ($r=-0,62$, $p<0,001$), а также МПК в бедре ($r=-0,47$, $p=0,002$). При этом корреляции между МПК и содержанием эстрогенов получено не было. Это подтверждает точку зрения, что длительность гипозестрогемии, а не уровень эстрогенов *per se* оказывает влияние на состояние кости. При этом была выявлена прямая статистически значимая корреляционная зависимость между показателями МПК и концентрацией общего тестостерона — для поясничных позвонков ($r=0,41$, $p=0,018$) и для бедра в целом ($r=0,52$, $p=0,005$), — что свидетельствует о участии тестостерона в формировании костной ткани.

Кроме того, у пациенток было отмечено снижение МПК с возрастом (см. рис. 1). При центральном женском гипогонадизме на фоне гипоэстрогемии у большинства пациенток не формируется пик костной массы, и с течением времени усугубляется её дефицит.

При сравнении МПК у женщин с первичной и вторичной аменореей — все показатели были статистически значимо ниже у женщин, которые никогда не менструировали (см. табл. 3). Сокращение физиологического действия эстрогенов на кость приводит к снижению её минеральной плотности, однако полное отсутствие периода эстрогенной насыщенности у женщин с первичной аменореей приводит к более выраженному дефициту костной массы, так как полностью отсутствует пубертатный подъем уровня половых стероидов, который должен обуславливать созревание костной системы.

При проведении оценки минеральной плотности кости по Т-критерию, и сравнении полученных результатов с показателями МПК у женщин в постменопаузе видно, что показатели Т-критерия $\leq -2,5$ SD в поясничных позвонках и бедре при центральном гипогонадизме встречаются статистически значимо чаще по сравнению с женщинами в постменопаузе, а доля женщин с Т-критерием > -1 SD в обеих точках скелета — ниже (см. рис. 2.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Центральный гипогонадизм в молодом возрасте явился более важным фактором снижения МПК, чем физиологическая менопауза в соответствующем среднем возрасте. Другими факторами, способствующими более низким показателям МПК у молодых женщин с центральным гипогонадизмом, были длительность гипогонадизма, низкий уровень общего тестостерона, первичная аменорея. При этом компенсированные сопутствующие виды гипофизарных недостаточностей не оказывали значимого влияния на ухудшение состояния МПК.

Состояние минерального обмена при центральном гипогонадизме у женщин молодого возраста значительно отличаются от показателей женщин аналогичного возраста и сравнимы с таковыми в естественной постменопаузе у женщин среднего/пожилого возраста. При равной длительности гипоэстрогемии, показатели МПК при центральном гипогонадизме в молодом возрасте ниже, чем у женщин среднего/пожилого возраста в постменопаузе. Состояние минерального обмена и показатели МПК у женщин с центральным гипогонадизмом можно расценивать как маркеры преждевременного старения. Исследование показателей костного обмена, оценка МПК и выбор остеотропной терапии должны быть обязательными условиями лечения и наблюдения пациенток с центральным гипогонадизмом.

SUMMARY

Aim of this study was to estimate the markers of mineral turnover and BMD in young women with the central hypogonadism, to compare them with healthy young women and healthy postmenopausal women of middle/advanced age.

Materials and methods. One hundred seventy women were included in the study: 73 patients with the central hypogonadism (isolated hypogonadism $n=35$, hypopituitarism $n=38$), age of 25 [21.2; 30.5] y.o.,

amenorrhea duration 5 [2.3; 10.1] years; 47 healthy women with regular menstrual cycles, age 24 [23.1; 28.0] y.o., and 50 healthy women with natural menopause, age 56 [53; 58] y.o., menopause duration 6.0 [2.1; 10.0] years. Groups did not differ by age.

Results. In patients with central female hypogonadism concentrations of calcium and alkaline phosphatase were significantly higher than in healthy women of similar age, however did not differ from the parameters in postmenopausal women. T-scores ≤ -2.5 SD in lumbar spine were noted in 55% and 28% patients with central hypogonadism and in menopause respectively ($p < 0.001$), and in a hip — 27% and 7%, respectively ($r=0.002$). The factors promoting lower values of BMD in young women with central hypogonadism were the amenorrhea duration, low level of total testosterone, primary amenorrhea. Distinctions of mineral turnover and BMD in isolated hypogonadism and a hypopituitarism were not revealed.

Conclusions. Central hypogonadism in women at young age is a higher prognostic factor of low BMD than natural menopause, and might be considered as a marker of premature aging.

Keywords: bone turnover, bone mineral density, central hypogonadism, hypopituitarism, premature aging, menopause.

ЛИТЕРАТУРА

- Hendrickx G, Boudin E, Van Hul W. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis. // Nat Rev Rheumatol. 2015, Apr 21. doi: 10.1038/nrrheum.2015.48. [Epub ahead of print]
- Demster D, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. // Lancet, 1993, Vol. 341, P. 797-801.
- Komm B.S., Terpening C.M., Benz N.J., et al. Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. // Science, 1988, Vol. 241, No. 81-84.
- Рожинская Л.Я. Диагностика и лечение остеопороза. // Клиническая геронтология, 2007, Т. 13, № 2, С. 37-46.
- Менопауза (руководство) / М. Риз [и др.]; пер. с англ. В.В. Пожарского; под ред. В. П. Сметник. М: Геотар-Медиа, 2011, 228 с.
- Abraham A, Cohen A, Shane E. Premenopausal bone health: osteoporosis in premenopausal women. // Clin Obstet Gynecol, 2013, Vol. 56, No 4, P. 722-729.
- Christo K, Prabhakaran R, Lamparello B, et al. Bone metabolism in adolescent athletes with amenorrhea, athletes with eumenorrhea, and control subjects. // Pediatrics, 2008, Vol. 121, No 6, P. 1127-1136.
- Ackerman K.E., Misra M. Bone Health and the Female Athlete Triad in Adolescent Athletes. // The Physician and Sportsmedicine, 2011, Vol. 39, No. 1, P. 131-141.
- Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. // J Endocrinol. 2014, Vol. 221, No 3, P. 163-176.
- Mazziotti G, Bianchi A, Cimino V, et al. Effect of gonadal status on bone mineral density and radiological spinal deformities in adult patients with growth hormone deficiency. // Pituitary. 2008, Vol. 11, No 1, P. 55-61.
- Tritos N.A., Greenspan S.L., King D. et al. Unreplaced sex steroid deficiency, corticotropin deficiency, and lower IGF-I are associated with lower bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a KIMS database analysis. // J Clin Endocrinol Metab, 2011, Vol. 96, No. 5, P. 1516-1523.