

МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ ВИТАМИНА Д У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПОЭСТРОГЕНИЕЙ

¹Азизова Г.Д., ¹Азизова Д.Ш., ²Аширметов А.Х., ¹Исмаилова З.И., ¹Азимова Э.И.,

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии,

²Министерство здравоохранения Республики Узбекистан.

✓ Резюме

У женщин репродуктивного возраста с гипострогией различного генеза происходят значительные изменения метаболизма костной ткани, характеризующиеся превалированием процесса разрушения над процессом синтеза костной ткани. А именно величина β -Crosslaps была в 1,5 раза выше нормы ($0,83 \pm 0,03$ нг/мл), в то время как маркеры формирования костной ткани оставались в пределах нормы. При определении концентрации витамина Д в крови всего лишь 4 (15,4%) участницы нашего исследования имели нормальный уровень витамина Д в крови, недостаточность этого необходимого витамина была выявлена у 12 (46,2%), дефицит - у 9 (34,6%), то есть у более трети женщин, выраженный дефицит - у 1 (3,8 %).

Ключевые слова: гипострогения, биохимические маркеры кости, репродуктивный возраст, витамин Д.

MARKERS OF BONE METABOLISM AND VITAMIN D LEVELS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH HYPOESTROGENIA

¹Azizova G.D., ¹Azizova D.Sh., ²Ashirmetov A.H., ¹Ismailova Z.I., ¹Azimova E.I.,

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology Tashkent, Uzbekistan, 100124, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Mirzo-Ulugbek St., 132-a Website: www.akusherstvo.uz

² Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, 100000 Tashkent, Amir Temur str. 6 <https://www.minzdrav.uz>.

✓ Resume,

The women of reproductive age with hypostrogenia of various origins, significant changes in bone metabolism occur, characterized by the prevalence of the destruction process over bone synthesis. Namely, the value of β -CrossLaps was 1,5 times higher than normal ($0,83 \pm 0,03$ ng / ml), while markers of bone formation remained within normal limits. In assess of vitamin D blood concentration only 4 (15,4%) participants of our study had a normal level of vitamin D in the blood, the insufficiency of this necessary vitamin was detected in 12 (46,2%), deficiency in 9 (34,6%), which was more than a third of women, distinct deficit was in 1 (3,8%).

Key words: hypostrogenism, biochemical markers of bone, reproductive age, vitamin D.

РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ ГИПОЭСТРОГЕНИЯ ҲОЛАТИДАГИ БЎЛГАН АЁЛЛАРДА СУЯК МЕТАБОЛИЗМИ ВА Д ВИТАМИНИ ДАРАЖАСИНИНГ КЎРСАТКИЧЛАРИ

¹Азизова Г.Д., ¹Азизова Д.Ш., ²Аширметов А.Х., ¹Исмаилова З.И., ¹Азимова Э.И.,

¹Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази,

²Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги.

✓ Резюме,

Репродуктив ёшдаги турли генезли гипострогенияси бўлган аёлларда суяк моддалари алмашининг аҳамиятли бузилишлари, яъни суяк моддасининг емирилиш жараёнларининг суяк синтездан устунлиги аниқланди. Хусусан β -crossLaps, нормал кўрсаткичлардан 1,5 баробар кўпроқ, шу даврда суяк тўқимаси шаклланиш маркерлари (остеокальцин ва кальцитонин) нормада аниқланди. Қондаги витамин Д аниқланганда эса бизнинг текширувимиздаги атиги 4 та (14,4%) иштирокчида витамин Д кўрсаткичи нормада, бу керакли витаминнинг етишмовчилиги эса 12 та (46,2%) аёлларда, яъни аёлларнинг учдан бир қисмидан кўпроғида дефицит аниқланди, ўта дефицит эса 1 та (3,8 %) аёлда.

Калит сўзлар: гипострогения, суяк биохимик маркерлар, репродуктив ёшдаги аёллар, витамин Д.

Актуальность

Актуальность проблемы остеопороза у женщин репродуктивного возраста обусловлена влиянием различных факторов. Одним из наиболее важных считается гормональный дисбаланс (дефицит половых гормонов), приводящий к ускорению костного метаболизма с нарушением равновесия в сторону процессов костной резорбции [1].

В результате риск развития ОП у женщин с эстрогенным дефицитом значительно повышается вне зависимости от возраста, стойкий эстрогенный де-

фицит может встречаться и у молодых женщин, задерживая накопление пиковой костной массы и обуславливая повышение риска развития остеопороза и остеопоротических переломов [1,2]. Пиковая костная масса (максимальное значение костной массы, достигаемое в ходе онтогенеза) накапливается примерно до 30 лет. После этого некоторое время поддерживается так называемый нулевой баланс, т.е. равновесие костной резорбции и костеобразования. С 40 лет начинается процесс старения костной ткани, характеристики которого зависят от предшествовавшего действия основных защитных факторов - физи-

ческой активности, оптимального питания, половых гормонов [3,4].

Измерение минеральной плотности костей с помощью рентгенденситометрии имеет значение для диагностики ОП, но это не позволяет нам контролировать скорость потери костной массы в определенный момент времени. Повторные исследования рекомендуется 1 раз в год или в два года. Изучение маркеров костного метаболизма дает представление о динамике ремоделирования кости. Определение маркеров костного метаболизма является новым инструментом, с помощью которых можно определить динамику ремоделирования костной ткани. Биохимические маркеры костного метаболизма включают маркеры формирования кости и резорбции кости [5]. Применяются они для определения нарушений в процессе ремоделирования кости и могут использоваться для контроля скорости потери костной массы при различных метаболических нарушениях костей. Важно отметить, что они позволяют контролировать эффективность лекарственной терапии при ОП и других нарушениях костной ткани.

К маркерам формирования кости относятся остеокальцин, костно-специфическая щелочная фосфатаза (ALP), P1CP, P1NP и т.д. Маркеры резорбции кости классифицируются следующим образом: телопептиды коллагена I типа - β -CrossLaps (β -CTX), гидроксипролин, пиридинолин (PYD), дезоксипиридинолин (DPD), костный сиалопротеин, тартрат-устойчивая кислая фосфатаза, Катепсин К, рецепторный активатор ядерного фактора каппа-В лиганд (RANKL), остеопротегерин (ОПГ) [6].

Важную роль в костном обмене играет витамин D, который способствует абсорбции кальция в кишечнике и поддерживает необходимые уровни кальция и фосфатов в крови для обеспечения минерализации костной ткани и предотвращения гипокальциемической тетании. Он также необходим для роста костей и процесса костного ремоделирования, т.е. эффективного функционирования остеобластов и остеокластов. Достаточный уровень витамина D предотвращает развитие рахита у детей и остеопении у взрослых. Вместе с кальцием витамин D также применяется для профилактики и в составе комплексного лечения остеопороза [7,8,12]. В настоящее время недостаточность, а в большей степени дефицит 25(OH)D, представляют собой пандемию, затрагивающую преобладающую часть общей популяции, включая детей и подростков, взрослых, беременных и кормящих женщин, женщин в менопаузе, пожилых людей. [9,10,11]. Ввиду этого необходимо определить исходный уровень витамина D, а так же определить степень резорбции костной ткани у женщин в молодом возрасте, с целью профилактики низкоэнергетических переломов.

Цель исследования: Изучить маркеры костного метаболизма и показатели витамина D у женщин репродуктивного возраста с гипострогенемией.

Материал и методы

В исследование вошли 26 женщин репродуктивного возраста с аменореей различного генеза, обратившихся в РСНПМЦ акушерства и гинекологии МЗ РУз. Средний возраст наступления менопаузы у женщин составил $33,6 \pm 7,2$ лет. Стойкое отсутствие менструаций составило $6,4 \pm 7,8$ года.

Всех пациенток беспокоили "приливы" жара к голове, потливость, нарушение сна, сердцебиение, головные боли, боли в области поясницы, слабость, повышение или понижение АД, судороги в икроножных мышцах и др. Модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) колебался от 22 до 38 баллов и в среднем составил $29,5 \pm 4,8$ баллов. У 8 (30,8%) пациенток наблюдалась легкая, у 14 (53,8%) - средняя и у 4 (15,4%) - тяжелая степень тяжести менопаузального синдрома. Достоверное снижение ММИ на фоне менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и повышение качества жизни прослежено у всех участниц. Исследования минеральной плотности костной ткани проводились у 26 женщин с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Измерение проводилось аппаратом (DXA) Stratos (Франция). С целью исследования костного метаболизма у женщин с остеопоротическими изменениями были определены уровни биохимических маркеров: osteocalcin, P1NP, beta-crossLaps, CT, ПТГ. Определение уровней остеокальцина, P1NP, beta-crossLaps, CT в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Cobase 411 (Германия).

Содержание в сыворотке крови 25 гидроксивитамина D (25(OH)D) проводили иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Cobas e 411 фирмы "Roshe" Германия, с использованием реактивов фирмы "Roshe" Германия.

Результат и обсуждение

Исследования показали, что остеопоротические нарушения поясничного отдела позвоночника определены у 21 больной (80,8%), у которых остеопороз диагностирован у 5 (19,2%), а остеопения у 16 (61,6%) пациенток. И всего лишь у 5 (19,2%) участниц исследования минеральная плотность кости (МПК) была в пределах нормы. Рентгенденситометрия шейки бедра (ШБ) показала следующие результаты: остеопоротические изменения обнаружены у 16 женщин (61,5%), из них: остеопороз - у 5 (19,2%), остеопения - у 11 (42,3%), а нормальная МПК - у 10 (34,5%). Обследование нижней трети предплечья (НТП) обнаружило у 10 пациенток (38,5%) остеопоротические нарушения: остеопороз - у 4 (15,4%), остеопения - у 6 (23,1%) и нормальная МПК у 16 (61,5%).

Исследования крови наших пациенток на биохимические маркеры костного метаболизма показали следующее: медиана паратгормона была в пределах нормы и составила 30,275 пг/мл, M+m равнялась $34,22 \pm 2,84$ пг/мл. Концентрация β -CrossLaps, специфичного только для костной ткани, была повышенной у наших пациенток в среднем составляла $0,83 \pm 0,03$ нг/мл при норме $<0,556$ нг/мл, т.е в 1,5 раза превышала норму. Повышенные уровни β -Crosslaps обнаруживаются в сыворотке в состояниях повышенной резорбции кости.

Исследования крови наших пациенток на концентрацию P1NP в крови колебалась от 19,23 до 120,3 нг/мл и в среднем составила $68,1 \pm 2,95$ при норме 8,80-59,8. Приблизительно у половины обследованных женщин были обнаружены повышенные уровни P1NP, свидетельствующие о повышенном метаболизме костного матрикса и наличии ОП у этих пациенток.

У подавляющего большинства наших пациенток уровень остеокальцина оставался в пределах нормы:

колебался от 7,67 до 52,38, в среднем составил 27,1±1,6 (в норме 15-46) нг/мл. Таким образом, метаболизм костной ткани у этих женщин оставался довольно активным.

Циркуляция кальцитонина в крови наших пациентов не превышала норму и составила в среднем 3,25±0,44 пг/мл, то есть у этих пациенток не наблюдалось активации остеокластов. Уровень кальция в крови у этих пациенток был в пределах нормы, концентрация витамина Д была очень низкой и демонстрировала выраженный дефицит витамина Д. То есть у этих женщин, согласно гомеостазу, уровень кальция в крови сохранялся за счет его вымывания из костей. Выраженный дефицит витамина Д способствовал снижению всасывания кальция в кишечнике. Результаты наших исследований показали, что, несмотря на повышенную и продолжительную инсоляцию, женщины нашего региона нуждаются в дополнительном приеме экзогенного витамина Д, так как всего лишь у 4 (15,4%) участниц из нашего обследования имели нормальный уровень витамина Д в крови, недостаточность этого необходимого витамина была выявлена у 12 (46,2%), дефицит - у 9 (34,6%) более трети женщин, выраженный дефицит - у 1 (3,8 %).

Исходя из данных полученных нами, у женщин репродуктивного возраста с гипоэстрогенией различного генеза, кроме дефицита эстрогена к снижению МПК приводит и дефицит витамина Д, которая участвует в метаболизме костной ткани. Такие женщины нуждаются в МГТ, а так же в дополнительном приеме экзогенного витамина Д.

Выводы

Таким образом, при изучении маркеров костного метаболизма у молодых женщин с гипоэстрогенией, концентрация маркера резорбции костной ткани β -crossLaps превышала нормальные значения в 1,5 раз, в то же время маркеры формирования костной ткани (остеокальцин и кальцитонин) оставались в пределах нормы. Так же, у большинства женщин узбекской популяции с гипоэстрогенией несмотря на повышенную

и продолжительную инсоляцию, наблюдается дефицит витамина Д, который необходимо корректировать приемом экзогенного витамина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. Остеопороз у молодых женщин со стойким дефицитом эстрогенов. // Ж Российский вестник акушера-гинеколога. 2010; 3.
2. Положаева И.В., Алиякпаров М.Т. Актуальность проблемы остеопороза в молодом возрасте и его ранней современной диагностики // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018; 2: 115-120.
3. Eastell R., O'Neill T.W., Hofbauer L.C., Langdahl B., Reid I.R., Gold D.T., Cummings S.R. Postmenopausal osteoporosis. Nature reviews Disease primers. 2016; 2(): 60-69.
4. Macari S., Ajay Sharma L., Wyatt A., Knowles P., Szawka R.E., Garlet G.P., Grattan D.R., Dias G.J., Silva T.A. Osteoprotective effects of estrogen in the maxillary bone depend on ERalpha. // J Dent Res. - 2016; 95(6): 689-696.
5. Eastell R., Christiansen C., Grauer A. et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis // JBM. -2011; 26(3): 530-537.
6. Sahana Shetty., Nitin Kapoor., Joseph Dian Bondu, et al. Bone turnover markers: emerging tool in the management of osteoporosis // Indian Journal Endocrinol Metab. - 2016; 20(6): 846-852.
7. Калинин С.Ю., Пигарова Е.А., Гусакова Д.А., Плещева А.В. Витамин D и мочекаменная болезнь. // Consilium Medicum. 2012; 14(12): 97-102.
8. Cranney C., Horsely T., O'Donnell S., Weiler H., Ooi D., Atkinson S., et al. Effectiveness and safety of vitamin D. Evidence Report /Technology Assessment No. 158 prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02.0021. AHRQ Publication No. 07-E013. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
9. Holick M.F. Vitamin D deficiency. // N Engl J Med 2007; 357: 266-81.
10. Mithal A. Treatment of vitamin D deficiency. Endocrine case management ICE/ENDO 2014 Meet-th- professor, Endocrine society 2014; 37-39.
11. Mithal A., Wahl D.A., Bonjour J.P., Burckhardt P., Dawson-Hughes B., Eisman J.A., El-Hajj Fuleihan G., Josse R.G., Lips P., Morales-Torres J. (2009) Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. Osteoporos Int 20:1807-182.
12. Santoro N. Update in Hyper- and Hypogonadotropic Amenorrhea / N. Santoro // Clin. Endocrinol. Metab. - 2011; 96(11): 3281-3288.

Поступила 09.02.2020