

На правах рукописи

ИДРИСОВА МУМИНАТ АБДУСАЛАМОВНА

**КОСТНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН
С ОЖИРЕНИЕМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2018 год

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Эседова Асият Эседовна

Официальные оппоненты:

Овсянникова Тамара Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института, профессор;

Соснова Елена Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета, профессор.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2018 г., в ___ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.048.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Улучшение показателей здоровья населения, прогрессирующее развитие медицинских технологий и многие другие положительные социальные сдвиги привели к тому, что лица старше 50 лет представляют сейчас самый быстрорастущий сегмент общества. Главный маркер старения женщин – это прекращение овариальной функции, что вносит дополнительный вклад в ухудшение психического, сердечно-сосудистого здоровья и развитие остеопороза (ОП) (Бахтиярова С.А. и соавт., 2003).

В России частота остеопении среди лиц в возрасте 50 лет и старше выявляется у 44% женщин и 43% мужчин, а ОП составляет 34% и 27%, соответственно. В целом, около 14 млн. человек страдают ОП и еще 20 млн. имеют тенденцию к снижению минеральной плотности кости (МПК), соответствующую остеопеническому синдрому (Лесняк О.М., 2012).

Одним из самых обсуждаемых на сегодняшний день является вопрос взаимосвязи ОП с избыточной или недостаточной массой тела (МТ). Ассоциация низкой МТ и ОП в целом ясна, но постулат о том, что ожирение является фактором риска (ФР) ОП, все еще вызывает недоумение.

ОП и ожирение – это метаболические заболевания, имеющие ряд особенностей и представляющие спектр проблем для врачей различного профиля, распространенность которых прогрессирует из года в год, что может быть связано с глобальным «постарением» населения многих стран мира. Интересно, что обе болезни имеют генетическую основу и подвержены различным влияниям окружающей среды; они начинаются в молодом возрасте, хотя развитие полной клинической картины может занять десятилетия, связаны со значительной заболеваемостью и смертностью, и обе могут присутствовать у одного пациента одновременно, многократно усиливая свое негативное влияние (Шишкова В.Н., 2011).

Драматический неблагоприятный прогноз эпидемиологов в отношении

остеопоротических переломов в будущем, в частности, переломов проксимального отдела бедра, низкий уровень знаний в области факторов риска и способов профилактики и лечения ОП на фоне ожирения, а также роль маркеров жирового метаболизма в процессах остеобластогенеза, послужили основанием для проведения данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Изучению проблемы развития остеопении и ОП у женщин в постменопаузе (ПМ) посвящено немалое количество работ. Однако, стоит отметить, что в данной работе впервые выделены специфические ФР развития ОП у женщин, страдающих ожирением, а именно дефицит либо недостаточность витамина D в крови, повышение атерогенных фракций липидного спектра крови, распределение жировой массы (ЖМ) в теле, с последующим расчетом показателя индекса жировой массы тела (ИМЖТ) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), а также возраст и длительность менопаузы. Продемонстрирована возможность использования показателя жирового обмена – лептина, как одного из основных маркеров развития остеопении и ОП у женщин с ожирением в ПМ. Выделенные факторы можно рассматривать как дополнительные ФР развития остеопении и ОП у женщин с ожирением в ПМ.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности различных режимов менопаузальной гормональной терапии (МГТ) (пероральный и парентеральный пути введения) на костную ткань, антропометрические показатели тела, менопаузальный синдром (МС) и уровень витамина D в крови в течение года у женщин с ожирением в ПМ.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности различных видов менопаузальной гормональной терапии у женщин в постменопаузе с остеопеническим синдромом (остеопороз и остеопения) на фоне ожирения.

Задачи исследования

1. Изучить особенности течения менопаузального синдрома у женщин с ожирением;

2. Оценить состояние костной ткани у женщин с ожирением в постменопаузе с помощью измерения МПК методом ДРА в различных отделах осевого и периферического скелета, а также определить количество и распределение жировой ткани у женщин с избыточной массой тела и ожирением по программе «Сканирование всего тела».

3. Оценить корреляционные связи индекса массы тела (ИМТ), содержания жировой ткани, возраста и длительности менопаузы с МПК у женщин с ожирением;

4. Провести сравнительный анализ значений МПК, биохимических маркеров костного метаболизма, показателей кальций-фосфорного обмена у женщин с ожирением и с нормальной массой тела в постменопаузе;

5. Исследовать показатели липидного спектра крови, уровни адипокинов (лептин, адипонектин) и их взаимосвязь с показателями МПК, жировой массой тела у женщин с ожирением в постменопаузе. Оценить содержание витамина D у женщин с ожирением в постменопаузе в зависимости от МПК;

6. Провести сравнительный анализ эффективности различных режимов МГТ (парентерального и перорального) у женщин в постменопаузе с остеопеническим синдромом на фоне ожирения.

Научная новизна исследования

Дана сравнительная оценка денситометрических и биохимических показателей снижения МПК у женщин с ожирением в постменопаузе. Определены маркеры остеопении и ОП при ожирении. Установлено количество и распределение жировой ткани у женщин с избыточной массой тела и ожирением методом ДРА. Определены ассоциации МПК с параметрами композиционного состава тела.

Доказано, что одним из патогенетических звеньев развития остеопенического синдрома при ожирении у женщин в постменопаузе является снижение уровня витамина D и повышение маркера жирового метаболизма – лептина.

Проведен сравнительный анализ эффективности различных режимов МГТ (парентерального и перорального) у женщин в постменопаузе с остеопеническими нарушениями на фоне ожирения. Согласно полученным нами результатам при выборе метода лечения предпочтение следует отдать парентеральным формам МГТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе данного исследования нами получены объективные данные о композитном составе тела у женщин с ожирением в ПМ, о взаимосвязи жировой массы тела и МПК, об ассоциации лептина, витамина D и показателей липидного спектра крови с МПК. Лептин и витамин D рассматриваются, как самостоятельные маркеры в снижении МПК и могут быть использованы в качестве дополнительных факторов риска ОП.

Выявленная высокая частота ожирения и, связанных с ней, нарушений костного метаболизма и липидного спектра крови, преобладание среднетяжелых и тяжелых форм менопаузального синдрома, снижающих качество жизни женщин, а также высокая частота встречаемости, длительное бессимптомное течение и тяжелые осложнения ОП, диктуют необходимость раннего и активного отбора данных больных в группы диспансерного наблюдения.

Уточнен необходимый перечень диагностических мероприятий, используемых у больных с костно-метаболическими нарушениями в ПМ на фоне ожирения, при решении вопроса о возможности назначения МГТ с индивидуальным подбором терапии, а также для контроля эффективности проводимого лечения.

Обоснована целесообразность выбора парентеральных форм МГТ, которая оказывает положительное действие на метаболизм костной ткани, а также способствует профилактике развития поздних метаболических нарушений, улучшая качество жизни женщин, страдающих ожирением, в ПМ.

Методология и методы исследования

Комплексное обследование включало сбор и анализ анамнестических данных (возраст женщин, возраст наступления и длительность менопаузы,

длительность ожирения, наследственность), объективный осмотр (включая антропометрические измерения с последующим расчетом соотношения объема талии/объему бедер), выявление и определение ФР развития ОП у женщин в ПМ. Оценивались результаты общепринятого клинического и лабораторного обследования, включая данные ДРА, ультразвукового исследования органов малого таза, маммографии, кольпоскопического обследования шейки матки.

В нашем исследовании всем женщинам производилось определение МПК методом ДРА (аппарат фирмы «Lunar Prodigy», США) в области поясничных позвонков, в трех точках проксимального отдела бедра (шейке бедра, трохантере, в области Варда) и в дистальном отделе предплечья. Результаты оценивались по «Т» и «Z» критериям. На основании Т-критерия (согласно определению ВОЗ) устанавливался диагноз: норма – МПК в пределах ± 1 SD от пиковой массы; остеопения – $1 \text{ SD} < \text{МПК} \leq 2,5 \text{ SD}$ от пиковой массы, ОП – $\text{МПК} < 2,5 \text{ SD}$ от пиковой массы. Оценка состава тела проводилась с помощью дополнительной программы ДРА – «Сканирование всего тела» («Whole body») на том же денситометре.

В процессе проведения медицинских обследований побочных эффектов не выявлено.

Положения, выносимые на защиту

1. Увеличение массы тела и окружности талии у женщин в наибольшей степени происходит во время наступления менопаузы и сопровождается нарастанием тяжести менопаузального синдрома и приростом частоты нарушений липидного спектра крови. Ожирение и избыточная масса тела в постменопаузе вызывают нарушения метаболизма костной ткани, направленность и выраженность которых, зависят, как от степени ожирения, так и от возраста и длительности менопаузы. У женщин с ожирением в постменопаузе у 58,6% лиц выявлена остеопения и у 13,8% – остеопороз.

2. У женщин с ожирением в постменопаузе установлена достоверная связь повышения содержания маркера жирового метаболизма – лептина и

дефицита витамина D с ожирением и с МПК, что позволяет рассматривать их как маркеры развития остеопении и остеопороза у обследуемого контингента женщин.

3. Женщинам в постменопаузе с ожирением и остеопеническим синдромом предпочтительнее выбор парентеральной формы МГТ, которое оказывает положительное действие на метаболизм костной ткани, а также способствует профилактике развития поздних метаболических нарушений и улучшает качество жизни женщин, страдающих ожирением.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в выборе направления данного исследования, постановке задач, в сборе анамнестических данных по индивидуально разработанной карте-анкете, самостоятельном проведении всех исследований, в клиническом наблюдении, обследовании и лечении в динамике, а также в анализе эффективности различных режимов МГТ. Автором самостоятельно проводились определение научной новизны и практической значимости работы, анализ полученных результатов и статистическая обработка данных. Принимал активное участие в подготовке и публикации научных работ по теме диссертации.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет использования адекватной программы и объема исследований, современных методов диагностики, использования многочисленных статистических методов, которые позволили выделить не только традиционные, но и специфические для женщин с ожирением в ПМ ФР остеопении и ОП, а также достоверно доказать эффективность парентерального режима МГТ в отношении костной ткани, антропометрических показателей и МС. Для оценки эффективности предлагаемых методов обследовано 165 женщин в ПМ с соблюдением всех предусмотренных законом юридических аспектов.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Результаты исследования внедрены в работу отделения гинекологии ГБУ РД «Махачкалинского родильного дома №2». По результатам диссертационной работы проводятся практические занятия и семинары с интернами и ординаторами, а также читаются лекции для слушателей сертификационных курсов по специальности «Акушерство и гинекология» в ФГБОУ ВО «ДГМУ».

Апробация результатов

Апробация диссертации состоялась на межклинической конференции кафедр акушерства и гинекологии лечебного факультета и ФПК и ППС с курсом репродуктивной эндоскопии ФГБОУ ВО «ДГМУ» 25 сентября 2017 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 8 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 176 машинописных страниц и состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает всего 305 источников, из них отечественных – 99, зарубежных 206 источников. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 11 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

С целью выявления частоты остеопении и ОП было произведено пилотное исследование по специально разработанной анкете 165 женщин в возрасте от 45 до 70 лет, с длительностью ПМ от 5 до 15 лет и с длительностью ожирения от 5 до 15 лет. Учитывая поставленную цель и задачи, пациентки в зависимости от величины ИМТ были сформированы в две группы. В первую

вошли 87 пациенток с ожирением, что составило основную группу исследования. Вторую группу – 78 женщин без ожирения – контрольная группа.

Предварительное стандартное обследование включало сбор анамнеза, эндокринологическое и гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза и маммографию.

МПК оценивали методом ДРА (аппарат фирмы «Lunar Prodigy» США) в области поясничных позвонков (L_1-L_4), в трех точках проксимального отдела бедра: в области Варда (Ward), трохантере (Troch), шейке бедра (Neck) и в дистальном отделе предплечья (Arm).

Оценка состава тела проводилась с помощью программы «Сканирование всего тела» методом ДРА, с последующим автоматическим расчетом таких показателей, как: количество и локализация жира в андройдной и гиноидной областях (выраженные в процентах), их соотношение (А/Г), общее количество жира (ОКЖ) (в процентах и в граммах), количество костной ткани, распределение соединительной и мышечной тканей.

Эффективность костно-протективного действия проводимого лечения оценивали по величине Δ МПК, характеризовавшей разницу между абсолютными значениями МПК до и через год после начала гормонотерапии, выраженную в проценте от исходного значения.

О состоянии кальций-фосфорного обмена исходно и через год, а также на фоне терапии, судили по концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови с помощью ионселективного электрода на анализаторе электролитов «Микролит 3+2» фирмы «Коне» (Финляндия).

Уровни экскреции кальция (метод Arsenazo III), фосфора (метод Molybdate), креатинина (метод Jaffe) определяли с помощью коммерческих наборов фирмы «Коне» (Финляндия) на биохимическом анализаторе «Konelab-30». Формирование костного метаболизма оценивали по активности общей и костной щелочной фосфатазы (КЩФ), которые определяли в сыворотке крови через 6 и 12 месяцев фотометрическим методом по конечной кинетической точке на биохимическом анализаторе «Konelab» и имму-

ноферментным методом с использованием моноканальных антител с помощью коммерческих наборов «Alkphase–В», а также по содержанию в сыворотке крови остеокальцина (ОК) иммунорадиометрическим методом с помощью набора «Cis bio International» (Финляндия).

О костной резорбции судили посредством определения уровня С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа во второй утренней порции мочи на единицу креатинина и в сыворотке крови (кровь брали утром натощак) иммуноферментным методом с использованием тест-систем CrossLaps™ ELISA фирмы «Osteometer» Bio Tech». Вычисление результатов СТх в моче производилось с поправкой на концентрацию креатинина и выражали в мкг/моль кр.

Активность костной резорбции также определяли колориметрическим методом по экскреции оксипролина с мочой натощак по отношению к экскреции креатинина (ОПР/кр. – мкг/мкм.кр.).

Состояние гипофизарно-яичниковой системы оценивалось по данным уровней стероидных (Е₂, П) и гонадотропных (ФСГ, ЛГ) гормонов в плазме крови. Для исключения гиперпролактинемии исходно определяли уровень пролактина. Все результаты исследуемых показателей выражались в международной системе СИ.

Базальные уровни КТ (норма 0–10 нг/мл) и ПТГ (норма 10–70 пг/мл) определяли в сыворотке крови иммунорадиометрическими методами с помощью наборов фирмы «Cis Bio International» (Франция).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования из 165 пациенток 87 (52,7%) женщин с ожирением вошли в основную группу и 78 (47,3%) женщин контрольной группы не имели ожирения. Из основной группы 75 (86%) пациенток имели ожирение различной степени, определяемое величиной ИМТ, и 12 (14%) женщин – избыточную МТ. У 75 (96%) лиц контрольной группы ИМТ был ниже 25,0 кг/м² и 3 (4%) женщины группы контроля имели дефицит МТ.

Причем, среди женщин с ожирением большинство пациенток – 38 (44%) – имели II степень ожирения, а женщины с III степенью ожирения были значительно старше ($p < 0,05$), что подтверждает увеличение вероятности развития избытка МТ и ожирения с возрастом.

Для количественной оценки ЖТ и характера ее распределения пациенткам проведена ДРА с использованием программы «Сканирования всего тела», с последующим расчетом ИМЖТ. По результатам проведенного исследования методом ДРА, избыточное содержание ЖТ было выявлено в 63% случаев, как у женщин с ожирением (100%), так и у женщин группы контроля (21,7%). У большинства обследованных результаты денситометрии показали абдоминальные формы распределения ЖТ. Впоследствии, нами был рассчитан показатель ИМЖТ, что дало возможность установить более точно присутствие в группах нормального, избыточного веса либо ожирения (таблица 1). Корреляционный анализ показал положительные связи ИМЖТ, как с объемом талии (ОТ) ($r=0,425$; $p < 0,005$), так и с величиной ИМТ ($r=0,874$; $p < 0,001$). При сопоставлении результатов исследования выявлены также положительные связи между уровнем ТГ сыворотки крови с показателем ОТ ($r=0,334$; $p < 0,01$), соотношением А/Г ($r=0,354$; $p < 0,01$), с общим количеством ЖТ ($r=0,382$; $p < 0,05$) и с процентом андроида жира ($r=0,285$; $p < 0,05$).

Таким образом, на основании полученных результатов, можно заключить, что более достоверно отражает количество ЖТ показатель ИМЖТ, относительно величины ИМТ. Полученные нами данные подтверждают высокую частоту избыточного веса (в частности АО) среди женщин менопаузального возраста.

В нашем исследовании среди женщин основной группы с ожирением и избыточной МТ 97% имели абдоминальную форму ожирения и 3% гиноидную форму, в группе контроля 12% женщин в ПМ имели абдоминальную форму и 88% лиц – гиноидную.

Таблица 1. Показатели композиционного состава тела по данным ДРА у обследованных женщин с различным индексом массы тела (n=165).

Показатели	ИМТ<25 кг/м ² (n=78)	ИМТ 25,0–29,9 кг/м ² (n=12)	ИМТ≥30 кг/м ² (n=75)
ПАЖ (%)	38,4±8,1	47,3±4,8	52,8±4,2*
ПГЖ (%)	44,8±4,4	46,5±4,1	49,6±5,2
А/Г	0,86±0,13	1,04±0,11	1,08±0,13
ПОЖ (%)	35,6±5,3	41,2±3,5	46,6±4,3*
ПТЖ (%)	35,3±6,4	43,4±4,5	48,7±4,2*
ОКЖ (г)	20023±7041	29792±4883	42114±9832*
КСМТ (г)	41572±12394	42134±3722	49783±6362
ККТ (г)	4263±1135	4274±538	4271±1423

Примечание: * – различия с контрольной группой достоверны ($p < 0,05$). ПАЖ – процент ЖТ в андройдной зоне; ПГЖ – процент ЖТ в гиноидной зоне; ПТЖ – процент туловищного жира; КСМТ – количество соединительно-мышечной ткани; ККТ – количество костной ткани.

Исследование липидного спектра крови у женщин с ожирением выявило статистически значимое увеличение атерогенных параметров липидного обмена (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ) и тенденцию к снижению ХС ЛПВП, начиная с избыточной МТ, что является проявлением дислипидемии. Атерогенные фракции метаболизма липидов (ХС ЛПОНП и ТГ) и КА положительно коррелировали с параметрами избыточной МТ (ОТ, ОТ/ОБ и ИМТ), причем, ХС ЛПВП показал обратную зависимость с указанными параметрами.

У пациенток с ожирением в 3,6 раз чаще по сравнению с группой контроля установлена гипертоническая болезнь I–II степени, что вполне закономерно, учитывая атерогенное влияние на сердечно-сосудистую систему маркеров ожирения. Так, у женщин с ожирением (основная группа) было более высокое АД, как систолическое (151,55±8,15 мм рт. ст.), так и диастолическое (86,15±9,26 мм рт. ст.) по сравнению с группой контроля (127,65±7,73 мм рт. ст. и 75,95±9,33 мм рт. ст.).

Нами была проведена сравнительная оценка степени тяжести МС с помощью шкалы Грина. Установлено, что у женщин основной группы преобладали тяжелая у 24 (27,5%) и среднетяжелая у 39 (44,5%) лиц степени тяжести

МС, тогда как у пациенток контрольной группы такие формы МС встречались в 1,5–2 раза реже – 11 (14,2%) и 28 (36,2%), соответственно. Средний балл у женщин в основной группе по шкале Грина составил $23,0 \pm 1,05$ балла, тогда как у женщин группы контроля – $19,53 \pm 0,86$ балла ($p < 0,01$). Нами было выявлено, что у женщин с ожирением соматические симптомы выражены значительно больше, чем у женщин в группе контроля ($7,56 \pm 0,44$ балла и $4,76 \pm 0,34$ балла, соответственно) ($p < 0,05$). Также была замечена тенденция к различиям по разделу депрессия ($5,38 \pm 0,33$ балла и $4,54 \pm 0,30$ балла, соответственно) ($p < 0,05$). По другим разделам шкалы Грина не выявлено достоверных различий.

По результатам данной работы при комплексном обследовании 165 женщин в ПМ, главным образом, прослеживалась взаимосвязь ОП с немодифицируемым ФР – возрастом. ОП встречался у женщин, страдающих ожирением, в возрастной группе старше 65 лет чаще по сравнению с возрастными промежутками в 55–64 и 45–54 года (6,9%; 4,6% и 2,3%, соответственно).

Также, было подтверждено, что снижение МПК сопряжено с продолжительностью менопаузы, и, соответственно, ОП достоверно чаще встречался среди пациенток основной группы с длительностью ПМ 10 лет и более (6,9%). У обследованного контингента женщин более низкие уровни МПК наблюдались, в основном, в поясничном отделе позвоночника и были связаны с длительностью ПМ, на основании чего, можно было диагностировать остеопению либо ОП.

Одним из основных ФР ОП являются предшествующие переломы при минимальной травме. В нашем исследовании переломы в анамнезе были выявлены у 20,7% женщин основной группы и у 28,2% контрольной группы (всего переломов – в 22,4% случаев). Более одного перелома зафиксированы у 3 пациенток из 165 женщин. Переломы позвонков встречались у 8,2% женщин основной группы и у 11,5% женщин группы контроля, являясь одним из наиболее распространенных типов остеопоротических переломов. Однако значительная их часть протекала бессимптомно.

Так как преобладающее большинство обследуемых нами женщин, как с нормальной, так и низкой МПК имели избыточную МТ и ожирение, нами была изучена связь адипокинов, как многофункциональных гормонов ЖТ, с массой костной ткани.

Уровень лептина в крови у женщин основной группы, страдающих ожирением, значимо отличался в большую сторону ($60,1 \pm 8,1$ нг/мл) от значений контрольной группы ($30,6 \pm 6,3$ нг/мл) ($p < 0,05$), что подтверждает его значение в развитии ожирения. В то же время статистически значимых различий уровня адипонектина в исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$).

Нами была обнаружена обратная корреляция между уровнем лептина и МПК в позвоночнике ($r = -0,27$), шейке бедра ($r = -0,29$) и проксимальном отделе бедра ($r = -0,36$) и положительная корреляция между уровнем адипонектина и МПК в проксимальном отделе ($r = 0,26$) и шейке бедра ($r = 0,29$). Адипонектин, являясь антагонистом лептина, положительно коррелировал с МПК.

Отрицательная корреляция в нашем исследовании лептина с МПК проксимального отдела бедра и позвоночника дает возможность предположить, что сама по себе ЖМ не оказывает существенного влияния на костные структуры, ее действие осуществляется за счет выработки гормона ЖТ – лептина.

Стоит также отметить, что в нашем исследовании была обнаружена связь показателей дислипидемии и МПК у женщин с ожирением в ПМ.

Результаты исследования показателей липидного профиля ярко продемонстрировали, что такие атерогенные фракции метаболизма липидов как ТГ, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП значимо выше в основной группе, в то время как антиатерогенные (ХС ЛПВП) оказались выше в контрольной группе. С помощью корреляционного анализа выявлены обратные зависимости ОХС и ТГ с МПК в проксимальном отделе бедра и прямая зависимость между уровнем ХС ЛПВП и МПК, как в позвоночнике, так и в проксимальном отделе бедра.

При исследовании показателей кальций-фосфорного метаболизма обнаружено, что уровень фосфора ($1,13 \pm 0,05$ ммоль/л) и кальция в крови

($1,18 \pm 0,07$ ммоль/л) и утренней моче ($0,72 \pm 0,04$ моль/л) в основной группе статистически ниже по отношению к группе контроля ($p < 0,05$). Активность таких показателей как, КЩФ и паратгормон в крови также достоверно отличаются по группам ($p < 0,05$). Однако, между группами не выявлено существенных различий по остальным показателям костного метаболизма ($p > 0,05$).

Стоит заметить, что Т-критерий у пациенток с ожирением был в близких цифровых значениях по сравнению с группой контроля, не имевших ожирения (таблица 2). Также, в равных между группами значениях идут и остальные показатели МПК (BMD, Z).

Таблица 2. Содержание показателей МПК у когорты женщин

Сегмент Скелета	Основная группа (n=87)			Контрольная группа (n=78)		
	BMD г/см ²	T(SD)	Z (%)	BMD г/см ²	T(SD)	Z (%)
Neck	$0,95 \pm 0,10$	$-2,01 \pm 0,93$	$99 \pm 10,7$	$0,87 \pm 0,12$	$-2,14 \pm 0,94$	$98 \pm 12,3$
Ward	$0,77 \pm 0,12$	$-1,72 \pm 1,03$	$93,3 \pm 14,8$	$0,67 \pm 0,13$	$-1,87 \pm 0,99$	$91,6 \pm 15,9$
Troch	$0,829 \pm 0,15$	$-1,08 \pm 1,03$	$101,9 \pm 12,9$	$0,681 \pm 0,11$	$-1,15 \pm 1,2$	$92,1 \pm 15,1$
L ₁ -L ₄	$1,17 \pm 0,16$	$-2,3 \pm 1,5^*$	$97,8 \pm 14,6$	$0,94 \pm 0,18$	$-2,13 \pm 1,3$	$86,6 \pm 15,7$
Arm	$0,813 \pm 0,13$	$-1,55 \pm 1,2$	$85,2 \pm 11,1$	$0,809 \pm 0,15$	$-1,58 \pm 1,1$	$85,5 \pm 11,3$
«Whole body»	$1,069 \pm 0,12$	$-1,01 \pm 1,11^*$	$106,5 \pm 11,9$	$0,889 \pm 0,14$	$-0,95 \pm 1,11$	$97,8 \pm 14,7$

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$).

При определении концентрации витамина D в основной группе выявлено достоверное снижение уровня 25(OH)D относительно группы контроля ($54,09 \pm 7,55$ нмоль/л и $78,31 \pm 5,28$ нмоль/л, соответственно). У пациенток со сниженной МПК отмечается положительная корреляция между Т-критерием и уровнем витамина D ($r=0,463$; $p < 0,05$), также обратная зависимость витамина D с величиной ИМТ у лиц с избыточной МТ ($r=-0,573$; $p < 0,01$), а в группе пациенток с длительностью ожирения более 10 лет прослеживается обратная связь витамина D с индексом ОТ/ОБ ($r=-0,851$; $p < 0,01$). Как видно из полученных в ходе исследования результатов, снижение уровня витамина D происходит на фоне ожирения.

По результатам ДРА и показателям костного метаболизма в крови выявлено, что в основной группе женщин с ожирением, 24 (27,6%) пациентки имели нормальные показатели МПК, у 51 (58,6%) определялась остеопения и у 12 (13,8%) установлен ОП (рисунок 1). В контрольной группе отмечено, что у 22 (28,2%) пациентов имелись нормальные показатели МПК, у 37 (47,4%) обнаружена остеопения и у 19 (24,4%) выявлен ОП (рисунок 2).

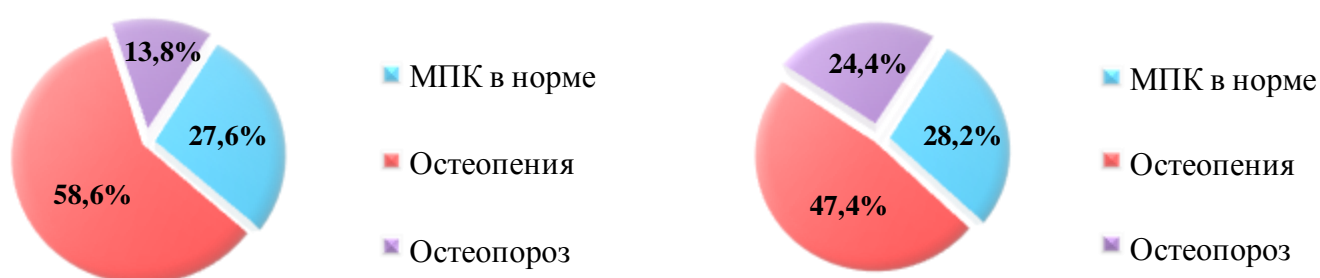


Рисунок 1. Частота остеопении и остеопороза в основной группе (n=87). Рисунок 2. Частота остеопении и остеопороза в группе контроля (n=78).

Как показали результаты наших опросов, значительная часть женщин основной группы (83,9%) не имела физической активности, соответствующей современным рекомендациям, более 150 минут в неделю, что согласуется с другими авторами (Mancia G. et al., 2007). Такая низкая физическая активность, по нашему мнению, связана с тем, что ожирение оказывает чрезмерную нагрузку на опорно-двигательный аппарат и способствует ограничению двигательной активности, что в свою очередь также, приводит к остеопоротическим нарушениям.

Следовательно, ожирение едва ли можно рассматривать как «защитный» фактор в отношении остеопоротических переломов. по результатам нашего исследования, к значимым ФР в развитии ОП можно отнести гормон жирового обмена – лептин, возраст, длительность менопаузы, дефицит витамина D, ограничение двигательной активности, атерогенные показатели липидного спектра крови.

Обеспечение базового лечения, предусматривающего первоочередное воздействие на центральное звено патогенеза заболевания, является основой профилактики и терапии любого вида ОП. Нами была проведена сравнительная оценка двух различных режимов МГТ (пероральной и парентеральной форм) в отношении эффективности на костную ткань, антропометрические показатели женщин с ожирением в ПМ, а также на течение МС.

Полученные нами данные указывают на более выраженный защитный эффект парентеральной формы МГТ по сравнению с пероральным режимом МГТ, как на губчатую ткань, из которой в основном состоят позвонки (5,8% и 4,3%, соответственно), так и на кортикальную кость (проксимальный отдел бедра, дистальный отдел предплечья) (в среднем на 3,7–5,5% и 3,1–4,0%, соответственно). При оценке уровней маркеров костного ремоделирования отмечено их снижение. Так, на фоне парентеральных форм МГТ CT_x в сыворотке крови составила $0,296 \pm 0,03$ нг/мл, в моче – $173,2 \pm 145,1$ мкг/моль. кр., в то время как, на фоне перорального режима CT_x в сыворотке крови – $0,335 \pm 0,07$ нг/мл, а в моче – $195,2 \pm 128,2$ мкг/моль. кр. Данные говорят о более высоком антирезорбтивном эффекте парентеральной формы МГТ.

При этом, что касается маркеров образования кости, а именно КЩФ и ОК, то на фоне парентерального режима МГТ стимуляция этих показателей была более выраженной (КЩФ – $20,1 \pm 0,9$ Ед/л; ОК – $6,9 \pm 0,02$ нг/мл), чем при пероральном режиме (КЩФ – $23,1 \pm 3,2$ Ед/л; ОК – $7,0 \pm 1,02$ нг/мл), что, возможно, и обусловило более выраженный протективный эффект (5,5%) парентеральной формы МГТ на минеральную плотность кортикальной кости.

На основании полученных нами результатов, можно сделать вывод, что женщинам с костно-метаболическими нарушениями (остеопения и ОП) в ПМ на фоне ожирения, назначение парентерального режима МГТ оказывает выраженный защитный эффект на весь скелет в целом.

В обеих группах исследования по истечению года комплексной терапии МГТ у большинства пациенток выявлено снижение МТ. Причем, статистически значимые изменения в динамике веса отмечались у лиц, принимав-

ших парентеральную форму МГТ (до лечения – $91,5 \pm 12,8$ кг; после – $89,47 \pm 12,9$ кг) ($p < 0,001$), в то время как вес у женщин на фоне перорального приема МГТ до лечения составил $91,2 \pm 12,7$ кг, после – $89,92 \pm 12,4$ кг ($p < 0,001$). Соответственно, произошло и снижение величины ИМТ, составившего на фоне перорального режима МГТ – $32,48 \pm 0,52$ кг/м² до лечения и после – $31,89 \pm 0,51$ кг/м², а у лиц, использовавших парентеральную форму МГТ – до лечения $32,43 \pm 0,51$ кг/м² и после – $31,39 \pm 0,52$ кг/м² ($p < 0,001$). Также, выявлено достоверное снижение показателя ОТ со следующей динамикой до и после лечения: при пероральном режиме МГТ уменьшился с $109,58 \pm 1,55$ см до $108,35 \pm 1,53$ см ($p \leq 0,05$), на фоне парентерального – с $108,58 \pm 2,53$ см до $106,52 \pm 2,51$ см ($p \leq 0,05$).

На фоне комплексной терапии МГТ выявлено значимое снижение атерогенных фракций липидов (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ) в обеих подгруппах. Причем, на фоне лечения парентеральными формами МГТ данные показатели были достоверно ниже от исходных. Такие положительные результаты парентеральных форм МГТ на показатели липидного спектра крови у женщин, страдающих ожирением, объясняются тем, что при пероральном приеме препаратов МГТ первичный пассаж через печень может вызывать ряд неблагоприятных метаболических эффектов, в частности, повышение ТГ.

Полученные результаты исследования дают возможность выбора метода лечения остеопении и ОП, а также менопаузальных расстройств у женщин с ожирением в ПМ индивидуально, с учетом максимальной безопасности выбранного режима МГТ и степени его влияния на определенные показатели гомеостаза.

Таким образом, старение рассматривается как мультифакторный и кумулятивный процесс, где множественные компоненты взаимодействуют друг с другом, создавая каскад нарушений и вовлекаясь в патогенез разнообразных заболеваний, среди которых яркими представителями выступают ПМОП и ожирение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования указывают на необходимость своевременного скрининга женщин в постменопаузе с избыточной массой тела и ожирением с формированием диспансерной группы наблюдения с целью предупреждения развития остеопоротических переломов, а также доказывают, что при выборе метода лечения предпочтение следует отдать парентеральным формам МГТ.

Полученные результаты, проведенного научного исследования, позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Особенности течения периода климактерия у женщин с ожирением являются затяжное течение и превалирование тяжелой (27,5%) и среднетяжелой (44,5%) форм менопаузального синдрома, с доминированием соматической симптоматики по отношению к группе контроля ($7,56 \pm 0,44$ балла и $4,76 \pm 0,34$ балла, соответственно): высокой частотой артериальной гипертензии (80,7%), преобладанием депрессивного состояния ($5,38 \pm 0,33$ балла и $4,54 \pm 0,30$ балла, соответственно), а также нарушения углеводного обмена, присутствие атерогенных фракций липидного профиля.
2. Женщины основной группы с костно-метаболическими нарушениями в большинстве случаев имели II степень ожирения (44%). Причем, 97% имели абдоминальную форму ожирения и 3% – гиноидную. При оценке индекса жировой массы тела было подтверждено избыточное содержание жировой ткани в организме в 63% случаев. В среднем показатель индекса жировой массы тела составил $12,7 \pm 3,6$ кг/м². Корреляционный анализ выявил достоверную прямую зависимость между значением индекса жировой массы тела с величиной ИМТ ($r=0,874$; $p<0,001$) и показателем объема талии ($r=0,425$; $p<0,005$).
3. Среди женщин, страдающих ожирением и избыточной массой тела, 27,6% имели нормальные показатели МПК, 58,6% – остеопению и в 13,8% случаев определялся остеопороз.

4. Постменопауза у женщин с ожирением, как и у женщин без ожирения характеризуется повышением маркеров костной резорбции: СТх в моче (на 61,3%) и в крови (на 53,2%), наличием нарушений кальций-фосфорного метаболизма, в виде гиперкальциурии (56,2%) и относительной гипокальциемии (48,4%).
5. Уровень лептина в крови у женщин с ожирением был достоверно ($p < 0,05$) выше по сравнению с группой контроля ($60,1 \pm 8,1$ нг/мл и $30,6 \pm 6,3$ нг/мл соответственно). Выявлена отрицательная корреляция между уровнем лептина и МПК в шейке бедра ($r = -0,29$), проксимальном отделе бедра ($r = -0,36$) и в позвоночнике ($r = -0,27$), между уровнем адипонектина и МПК в проксимальном отделе ($r = 0,26$) и шейке бедра ($r = 0,29$) – прямая связь.
6. У женщин с ожирением выявлено значимое снижение содержания 25(ОН)D. Установлена отрицательная корреляция 25(ОН)D с ИМТ ($r = -0,573$; $p < 0,01$) и отрицательная – с индексом ОТ/ОБ ($r = -0,851$; $p < 0,01$). МГТ повышает содержание в крови 25(ОН)D, а также способствует снижению резорбтивной активности биохимических маркеров костного ремоделирования на 54,7% и 50,2% соответственно.
7. Независимо от путей введения, МГТ оказывает положительное действие на симптомы менопаузального синдрома, способствует повышению МПК (на 5,5%) в трабекулярных костных структурах. Принимая во внимание более весомое влияние на липидный спектр крови и массу тела в сравнении с пероральным путем введения МГТ, женщинам в постменопаузе с ожирением предпочтение следует отдавать парентеральному режиму.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях первичной профилактики развития остеопенического синдрома необходим своевременный скрининг женщин в постменопаузе с избыточной МТ и ожирением и формирование диспансерной группы наблюдения. В связи с этим в план обследования пациенток с избыточной массой тела и ожирением рекомендуется включать:

– измерение веса, роста, окружности талии и бедер, с последующим расчетом ИМТ, индекса ОТ/ОБ и определением типа распределения жировой ткани;

– исследование липидного спектра крови;

– определение глюкозы в крови натощак и определение уровня ИРИ с последующим расчетом индекса НОМА–IR;

– определение содержания 25(OH)D.

2. Лицам, составляющим группу риска, необходимо проведение ДРА для выявления начальных проявлений остеопении на раннем этапе менопаузы 1 раз в год. ДРА является чувствительным методом количественной оценки массы кости для установления остеопении, а также ее мониторинга на фоне МГТ (через год). Широкое использование в клинической практике расчета индекса жировой массы тела на основании результатов ДРА, однозначно, будет способствовать повышению качества обследования лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Для оценки эффективности лечения ДРА должна применяться в комплексе с биохимическим исследованием сывороточного уровня показателей кальций-фосфорного обмена и активности маркеров костного метаболизма (определение β -CrossLaps в моче) через 3 и 12 мес.

Исследование базального уровня биохимических маркеров позволяет предвидеть эффективность терапии остеопенических нарушений: чем выше уровень СТх и остеокальцина до начала лечения, тем больше процент увеличения плотности кости через год на фоне МГТ. Женщины с синхронным увеличением остеокальцина и СТх могут быть отнесены в группу высокого риска переломов костей скелета.

3. Женщинам в постменопаузе наряду с измерением МПК целесообразно проводить исследование композитного состава тела методом ДРА по программе «Сканирование всего тела» с последующим вычислением показателя индекса жировой массы тела, благодаря этому можно улучшить оценку рисков остеопороза.

4. Исследование лептина в сыворотке крови дает дополнительную информацию в определении риска остеопороза при отсутствии возможности проведения ДРА.
5. МГТ у женщин с остеопеническим синдромом и ожирением в постменопаузе оказывает положительный эффект на метаболизм костной ткани, менопаузальный синдром и тем самым повышает качество жизни женщин.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Эседова А.Э. Постменопаузальные нарушения у женщин с ожирением / Эседова А.Э., Гарунов Э.Г., Идрисова М.А., Махтибекова П.А., Гамзаев А.К. // **Уральский медицинский журнал.** – 2015. – №09(132)'15. – С. 149–153.
2. Эседова А.Э. Остеопенические изменения в постменопаузе у женщин на фоне ожирения / Эседова А.Э., Идрисова М.А., Махтибекова П.А., Велиханова А.В., Таибова Д.У. // **Врач–аспирант.** – 2016. – №1(74). – С. 95–100.
3. Хашаева Т.Х–М. Костный обмен, адипокины и ожирение у женщин в постменопаузальном периоде / Хашаева Т.Х–М., Идрисова М.А., Эседова А.Э., Махтибекова П.А. // **Проблемы репродукции.** – 2016. – №1. – С. 74–78.
4. Идрисова М.А. Нарушения костного метаболизма у женщин в постменопаузе на фоне ожирения / А.Э. Эседова А.Э., Т.Х–М. Хашаева, М.А. Идрисова // **Вестник Дагестанской государственной медицинской академии.** – Махачкала, 2016. – №2 (19). – С. 88–92.
5. Идрисова М.А. Особенности влияния маркеров липидного обмена на показатели минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе на фоне ожирения / Идрисова М.А., Эседова А.Э., Каллаева А.Х., Апандиева М.М., Магомедова Т.С., Хирамагомедова П.М. // **Врач-аспирант.** – 2017. – №1.1(80). – С.155–160.
6. Хашаева Т.Х–М. Взаимосвязь минеральной плотности костной ткани с маркерами липидного обмена у женщин в постменопаузальном периоде на фоне ожирения / Хашаева Т.Х–М., Идрисова М.А., Эседова А.Э., Гамзаев

А.К. // **Проблемы репродукции**. М.: Медиа Сфера, 2017. – №23(3). – С. 111–114.

7. Идрисова М.А. Менопаузальные расстройства у женщин с ожирением / Идрисова М.А., Эседова А.Э. // **Казанский медицинский журнал**. – 2017. – Том 98. – №5. – С. 696–701.

8. Эседова А.Э. Состояние здоровья женщин в постменопаузальном периоде на фоне ожирения / Эседова А.Э., Гаджиева З.Ш., Идрисова М.А., Касумова З.М. // **Вестник Последипломного медицинского образования**. – 2017. № 3 – С. 47–51.

9. Эседова А.Э. Остеопенические нарушения у женщин в постменопаузе / Эседова А.Э., Абакаров А.А., Омарова Х.М., Абакаров А.А., Идрисова М.А., Махтибекова П.А. // Учебное пособие. 2015. – 62 с.

10. Эседова А.Э. Постменопаузальные нарушения у женщин с ожирением / Эседова А.Э., Идрисова М.А. // Учебное пособие. 2017. – 81с.

11. Идрисова М.А. К вопросу о роли липидов в развитии постменопаузального остеопороза у женщин с ожирением / Идрисова М.А., Эседова А.Э., Серажудинова Д.А., Гиравова Ф.М. // **Материалы Международной научно-практической конференции «Курортология и реабилитация в акушерстве и гинекологии»**. МЗ РФ, Научно-образовательный медицинский кластер СКФО «Северо-Кавказский», ФГБОУ ВО «ДГМУ» МЗ РФ, Российско-китайская ассоциация медицинских университетов. – 2017. – С. 21–23.

12. Идрисова М.А. Клиническое значение абдоминального ожирения у женщин в постменопаузальном периоде / Идрисова М.А., Эседова А.Э., Гарунов Э.Г., Магомедова Т.С. // **материалы Международной научно-практической конференции «Курортология и реабилитация в акушерстве и гинекологии»**. МЗ РФ, Научно-образовательный медицинский кластер СКФО «Северо-Кавказский». ФГБОУ ВО «ДГМУ» МЗ РФ, Российско-китайская ассоциация медицинских университетов. – 2017. – С. 23–26.

13. Эседова А.Э. Оценка распространенности остеопороза у женщин в постменопаузе на фоне дислипидемии / Эседова А.Э., Идрисова М.А., Гарунов

Э.Г., Каллаева А.Х. // Материалы II Республиканской научно-практической конференции организаторов здравоохранения «Актуальные проблемы здоровья населения и практического здравоохранения». МЗ РФ ФГБОУ ВО «ДГМУ». – 2017. – С. 395–399.

14. Идрисова М.А. Гормональный фон у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе / Идрисова М.А. // Материалы Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Знания молодых для развития теоретической и клинической медицины». МЗ РФ, ФГБОУ ВО «ДГМУ», Совет молодых ученых и специалистов, Совет студенческого научного общества им. Р.П. Аскерханова. – 2017. – С. – 89–91.

15. Махтибекова П.А. Симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома у женщин на фоне метаболических нарушений / Махтибекова П.А., Эседова А.Э., Идрисова М.А., Таибова Д.У. // Успехи современной науки. – 2017. – Том 1. – №8 – С. 91–95.