

На правах рукописи

КРУЧИННИНА Елена Владимировна

**ОСТЕОПЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН
С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ**

14.01.01 — Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2019 г.

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

Официальные оппоненты:

Кузнецова Ирина Всеволодовна – 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), профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета

Григорян Ольга Рафаэлевна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии с дневным стационаром, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 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» Министерства здравоохранения Московской области (101000, г. 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» Министерства здравоохранения Московской области (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

И.о. ученого секретаря
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Щукина Наталья Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Широкая распространенность доброкачественных заболеваний органов репродуктивной системы (миома матки, аденомиоз, опухоли яичников) и тенденция их к «омоложению» представляет серьезную проблему для практического здравоохранения (Буянова С.Н., 2015). Пангистерэктомия и двусторонняя овариоэктомия – одни из самых распространенных гинекологических операций (во всей России проводят около 488 операций в день) и число их продолжает расти. В России каждая третья женщина репродуктивного и периода менопаузального перехода находится в состоянии хирургической менопаузы (Алексеева Л.И. и соавт., 2012). Если при естественной менопаузе уровень половых гормонов снижается постепенно, то при хирургической – более выраженное снижение в ближайший послеоперационный период. Первые проявления синдрома постовариоэктомии (вазомоторные и психоэмоциональные симптомы) возникают в течение первых месяцев после операции вследствие дефицита половых гормонов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов). Несколько позже появляются кардиоваскулярные, метаболические нарушения, урогенитальные расстройства, нарушения опорно-двигательной системы. Именно продолжительность эстрогенного дефицита больше, чем возраст, влияет на потерю костной ткани. Остеопороз – осторожный, постоянный «грабитель», в течение многих лет остается нераспознанным, пока не начнет манифестировать в виде переломов. Среди существующих вариантов остеопороза в женской популяции наиболее распространенным является постменопаузальный остеопороз, который диагностируется в среднем у 30–40% всех женщин в постменопаузе (Лесняк О.М. и соавт., 2018). Прогрессирующая потеря костной ткани начинается уже в первые 2–3 года после хирургического вмешательства. Рецепторы к половым гормонам (эстрогенам, прогестерону, андрогенам) обнаружены практически во всех клетках костной ткани (остеоцитах, остеобластах, остеокластах). Эти гормоны участвуют в процессе ремоделирования остеогенеза, снижают резорбтивную активность остеокластов (Мельниченко Г.А. и соавт., 2017).

Согласно рекомендациям Всемирной Ассоциации по менопаузе, менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является «золотым стандартом» лечения остеопе-

нического синдрома (ОС), подавляя резорбтивную активность костной ткани (De Villiers T.J. и соавт., 2013).

Факторы риска развития остеопороза различны, немало важную роль в развитии остеопенического синдрома играет и экологическая обстановка. Химические загрязнители, соли тяжелых металлов, выделяемые производственными предприятиями Москвы и Московской области, непосредственно вмешиваются в процессы костного ремоделирования (Фурсов Н.А. и соавт., 2017).

В диагностике ОС используются биохимические, инструментальные методы диагностики (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА)) (Скрипникова И.А. и соавт., 2015). УЗ-денситометрия периферических костей, позволяет на этапе скрининга выявлять пациентов с рисками развития ОС. Новый подход к диагностике остеопороза, основанный на определении абсолютного риска переломов FRAX, расширяет диапазон применения медикаментозной терапии (Скрипникова И.А. и соавт., 2016). Витамин D и его активные метаболиты, а также соли кальция оказывают дополнительное многоплановое профилактическое действие в отношении остеопенического синдрома (Bikle, D.D., 2012; Paschalis E.P. и соавт., 2016).

В связи с этим, разработка и применение профилактических, лечебных программ, рациональное управление здоровьем способны снизить частоту и осложненного течения остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой.

Степень разработанности темы исследования

Необходимость разработки мероприятий по ведению пациенток с хирургической менопаузой является неоспоримой. В данной работе впервые определена частота встречаемости остеопенического синдрома у жительниц Московской области, выделены специфические факторы риска развития остеопороза и остеопении, специфические маркеры костного метаболизма, определена связь остеопенического синдрома с уровнем экспрессии рецепторов витамина D, эстрадиола, прогестерона, уровня витамина D в крови, доказана необходимость использования калькулятора FRAX, ДРА – «золотого стандарта» в диагностики изменений костной ткани у пациенток с хирургической менопаузой.

Цель исследования

Оптимизация тактики ведения пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом (остеопения и остеопороз) путем рациональной диагностики и адекватной терапии.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой (ретроспективный и проспективный анализ).
2. Оценить степень снижения МПКТ в разных участках скелета при остеопеническом синдроме у пациенток с хирургической менопаузой.
3. Установить степень тяжести климактерических расстройств у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом.
4. Изучить параметры костно-минерального обмена: общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы и остеокальцина в крови, 25 (ОН) витамин D, паратгормона, кальция и фосфора суточной мочи, ДПИД мочи, экспрессию рецепторов к витамину D, эстрадиолу, прогестерону в моноклеарной фракции крови (МНФК) исходно и на фоне лечения.
5. Оценить антирезорбтивный и костнопротективный эффект МГТ и комбинации МГТ с препаратами кальция и витамина D у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом.
6. Оценить абсолютный риск 10-летней вероятности перелома костей, используя инструмент для расчета FRAX.

Научная новизна исследования

На основании скринингового исследования УЗ-денситометрии впервые изучена частота встречаемости остеопенического синдрома у пациенток, проживающих в Московской области, обратившихся на консультацию в отделение гинекологической эндокринологии в 2008–2018гг. Проведен анализ влияния экологической обстановки в городах и районах Московской области на развитие остеопенического синдрома.

Оценка состояния МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой проводилась на основании данных остеоденситометрии (ДРА) в динамике. Сопоставлен антирезорбтивный эффект МГТ и комбинации МГТ с препаратами

кальция и витамином D у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом с учетом экспрессии рецепторов к витамину D, эстрадиолу, прогестерону.

Результаты ДРА и метода FRAX позволили прогнозировать риск возникновения переломов у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом.

Усовершенствован алгоритм ведения пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом на амбулаторно - поликлиническом этапе.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные при проведении работы данные, касающиеся алгоритма обследования пациенток с хирургической менопаузой на амбулаторном этапе, позволили своевременно выявить остеопенический синдром, снизить риск его осложнений.

Разработанная схема клинико-лабораторного контроля за состоянием здоровья женщин с хирургической менопаузой позволила оценить эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий, а также адекватно и своевременно провести контроль за состоянием МПКТ. У каждой пациентки с известными данными ДРА или без них может быть использован метод FRAX.

Для практического здравоохранения разработаны и предложены критерии наиболее значимых факторов риска развития остеопенического синдрома, а также меры профилактики и лечения.

Доказана хорошая переносимость и высокая комплаентность пациенток в отношении как менопаузальной гормонотерапии, так и менопаузальной гормонотерапии в сочетании с препаратами кальция и витамина D: стимуляция костного формирования, замедление резорбции и как следствие прирост МПКТ; благоприятное влияние на качество жизни женщин в постменопаузе.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе представлены результаты проспективного исследования, которые проводились в течение 2 лет, а также данные ретроспективного анализа базы данных УЗ-денситометрии жительниц Московской области с 2008 г. по 2018 г. (всего 2367 пациенток: 1316 – с хирургической менопаузой и 1051 женщин – с естественной менопаузой).

В соответствии с поставленной целью и задачами в проспективное исследование было включено 100 женщин с хирургической менопаузой, обратившихся и наблюдавшихся в отделении гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. Возраст обследованных пациенток колебался от 40 до 55 лет (в среднем $48 \pm 1,2$ лет). Длительность хирургической менопаузы варьировала от 12 месяцев до 6 лет (средняя длительность $3,5 \pm 1,54$).

Предметом исследования стало определение МПКТ методом ДРА (производства фирмы «Hologic» (США)) в области поясничных позвонков, в трех точках проксимального отдела бедра (шейке бедра, трохантере, в области Варда) с использованием «Т» и «Z» критериев. На основании данных ДРА осевого скелета на этапе скрининга все женщины ($n=100$) были разделены на две группы: 1-я группа (основная) – 58 (58%) пациенток с остеопеническим синдромом: остеопения – у 49 (84%) женщин и остеопороз – у 9 (16%), 2-я группа (контрольная) – 42 (42%) женщины с нормальными показателями МПКТ. В зависимости от степени тяжести менопаузальных расстройств, кальций-фосфорных изменений, показателей уровня витамина D пациентки основной группы ($n=58$) были разделены на 2 подгруппы: 1А подгруппа – 26 (45%) пациенток, которым назначена МГТ и 1В подгруппа – 32 (55%) пациентки, получающие МГТ в комбинации с препаратами кальция и витамином D.

Комплексное проспективное исследование 100 женщин с хирургической менопаузой включало в себя сбор и анализ анамнестических данных, объективный осмотр, выявление и определение факторов риска развития остеопороза. Оценивались результаты общепринятого клинического и лабораторного обследования, а также данные ДРА, маммографии, подсчета индекса FRAX.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У женщин с хирургической менопаузой клиническими проявлениями являются тяжелое течение менопаузального синдрома, дислипидемия, а также нарушения метаболизма костной ткани (у 58% остеопенический синдром), направленность и выраженность которых зависят от времени, прошедшего после оперативного вмешательства.

2. Повышение маркеров костной резорбции и нарушение кальций-фосфорного гомеостаза, проявляющегося гиперкальциурией, гипокальциемией, повышением

уровня ДПИД в моче, а также низкий уровень в крови 25(OH)D и снижение экспрессии рецепторов МНФК к VDR, ER, PR являются важными звеньями формирования остеопенического синдрома у женщин с хирургической менопаузой.

3. Женщинам с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом предпочтительнее выбор комбинированной терапии, включающей МГТ, препараты кальция и витамина D, которая способствует снижению выраженности менопаузальных расстройств с 98,9% до 41% в течение года, оказывает положительное действие на метаболизм костной ткани, а также способствует профилактике метаболических нарушений у данной когорты пациенток.

4. Индивидуальный выбор антирезорбтивной терапии женщинам с хирургической менопаузой позволил снизить риск осложненного течения остеопенического синдрома (возникновение переломов) с 24,5% до 0. По данным ДРА установлено повышение МПКТ на фоне терапии на 4,4% в поясничном отделе и на 3,9% в бедренной кости.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет объема исследования, использования современных методов диагностики, а также многочисленных статистических методов. В основу математической обработки материала были положены различные методы прикладной статистики. Использовался критерий Стьюдента в различных вариантах. Применялся однофакторный дисперсионный анализ. В случае обнаружения различия средних для определения различающихся пар использовался критерий Стьюдента. Если анализировалось множество показателей в различных группах, то для обеспечения группового уровня значимости $p < 0,05$ применялась поправка Бонферрони, т.е. уровень $p = 0,05$ /на количество гипотез. Проводился анализ нормальных распределений по критерию Колмагорова–Смирнова.

Апробация диссертации проведена на заседании Ученого Совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 26.02.2019 года.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в выбранном направлении исследования, постановке цели и задач. Самостоятельно проводилось включение пациенток в исследование, сбор анамнестических данных и обследование пациенток, выполнен ретроспективный анализ. Личный вклад автора также состоит в назначении и проведении терапии, определении ее эффективности, участии в проведении исследований, статистической обработке результатов исследования.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Результаты настоящего исследования и разработанные на их основе практические рекомендации внедрены в работу поликлинического, гинекологического и эндоскопического отделений ГБУЗ МО МОНИИАГ, в практику поликлинических и гинекологических учреждений Московской области. Практические рекомендации используются при обучении клинических ординаторов и практических врачей ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. Владимирского.

Публикации

Материалы диссертации нашли отражение в 16 опубликованных работах, из них 4 работы входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы (1 глава), собственных исследований (2, 3, 4, 5 главы), заключения (6 глава), выводов, практических рекомендаций. Работа содержит таблицы (19), иллюстрирована рисунками (32). Список литературы включает всего 227 источника, из них отечественных – 110 и зарубежных – 117.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящая работа была проведена на клинической базе ГБУЗ МО МОНИИАГ в отделении гинекологической эндокринологии и предусматривала оценку состояния костной ткани у женщин с хирургической менопаузой, а также сравнение эффективности лечения нарушений костного метаболизма препаратами МГТ с витаминами или без таковых.

В соответствии с поставленной целью и задачами в проспективное исследование включено 100 женщин с хирургической менопаузой, проживающих в Московской области, обратившихся и наблюдавшихся в отделении гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Данная работа была одобрена этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ 19.04.2016г, протокол № 85.

Все пациентки прошли обследование:

1. Сбор и анализ жалоб;
2. Изучение анамнеза жизни;
3. Биохимический анализ крови (глюкоза, ХС, ЛПВП, ЛПНП, мочевины, печеночные трансаминазы (АЛТ, АСТ), билирубин, креатинин, кальций общий, кальций ионизированный);
4. Определение концентрации фосфора, костной щелочной фосфатазы (КЩФ) с целью исключения вторичного ОП, остеокальцина (ОК) в крови;
5. Определение уровня ДПИД в моче являющегося маркером костной резорбции, уровня кальция, фосфора в моче;
6. Определение МНФК;
7. Определение 25 (ОН) витамина D в крови, паратгормона;
8. Коагулограмма;
9. Антропометрическое обследование включало: измерение роста (с точностью до 0,5 см), массы тела (с точностью до 0,1 кг), с последующим расчетом ИМТ. Рост пациенток измеряли на вертикальном ростомере.

8. Гинекологический анамнез:

- репродуктивная функция, перенесенные гинекологические заболевания;
- возраст наступления хирургической менопаузы;
- длительность хирургической менопаузы, ее особенности.

10. Оценка факторов риска развития остеопороза:

- наличие в анамнезе переломов при низком уровне травмы; наличие в семейном анамнезе ОС, кифоза или переломов при низком уровне травмы у родственников (матери, отца, сестер) в возрасте 50 лет и старше; ранняя (до 45 лет) менопауза, хирургическая менопауза; курение, злоупотребление алкоголем; уровень физической активности; низкий ИМТ и/или низкая МТ (менее 57 кг); недостаточное потребление кальция.

11. Для оценки состояния здоровья обследуемых женщин и особенностей МС при первичном обследовании и на фоне лечения МГТ использовали оценочную шка-

лу симптомов МС – шкалу Грина, позволяющую определить степень выраженности симптомов, оцененную в баллах по 4-балльной системе. Итоговые баллы суммировали и вычисляли общую оценку степени выраженности симптомов МС (1–11 баллов – слабая, 12–19 баллов – средняя, > 20 баллов – тяжёлая).

12. Инструментальные методы исследования

– определение МПКТ методом ДРА (аппарат фирмы «Hologic» США) в области поясничных позвонков ($L_1 - L_4$), в трех точках проксимального отдела бедренной кости: шейке бедренной кости (Neck), трохантере (Trochanter), в области Варда (Ward). Оценка результатов производилась по «Т» и «Z» критериям. Т-критерий сравнивает полученную МПКТ с пиковой массой (максимальной МПКТ, которую может накопить молодой здоровый индивид в идеальных условиях).

На основании этого критерия (согласно определению ВОЗ) устанавливался диагноз: норма – МПКТ в пределах ± 1 SD от пиковой массы остеопения - 1 SD < МПКТ $\leq 2,5$ SD от пиковой массы, ОП – МПКТ < $2,5$ SD от пиковой массы.

Маммографию проводили один раз, перед назначением МГТ и через 1 год.

FRAX – метод прогнозирования вероятности остеопоротических переломов на основе оценки клинических факторов риска с учетом или без учета МПКТ в области шейки бедра по данным ДРА. Результаты FRAX оценивают по двум цифрам: 10-летний абсолютный риск развития основных остеопоротических переломов – проксимального отдела бедра, плеча и позвоночника и 10-летний абсолютный риск возникновения перелома проксимального отдела бедра.

Оценивались данные ПКТ на основании УЗ-денситометрии, анамнеза пациенток, обратившихся в отделение гинекологической эндокринологии за период 2008–2018 гг. (всего обследовано 2367 пациенток из них 1316 – с хирургической менопаузой и 1051 женщин – с естественной менопаузой). В исследованиях использовался аппарат «Sunlight Omnisense 7000», фирма «Sunlight Medical Ltd.», Израиль, регистрационный номер 2000/646) и журналы записей исследований (2008–2018 гг.).

Полученные в ходе наблюдения и обследования каждой пациентки сведения заносились в специально разработанную компьютеризированную базу данных. Вычисления проводили с использованием пакета стандартных статистических программ. В основу математической обработки материала были положены как параметрические

методы (t-критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых азличий или факторных влияний) принимали за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На **первом этапе** нашей работы проведен ретроспективный анализ частоты встречаемости остеопенического синдрома за период 2008–2018 гг. у 2367 пациенток, из их числа 1316 с хирургической и 1051 естественной менопаузой, проживающих в Московской области, что позволило выделить группы риска по развитию. Согласно результатам УЗ-денситометрии остеопенический синдром выявлен у каждой второй женщины как с естественной, так и с хирургической менопаузой.

Накопление в костях ряда тяжелых и токсичных металлов (цинк, медь, ртуть, кадмий, свинец, железо, марганец, свинец), пестицидов приводит к усилению катаболических процессов, дезорганизации и разрушению микроархитектоники кости, к снижению содержания кальция, к индукции синтеза цитокинов, активирующих остеокластический процесс.

Нами была проанализирована экологическая обстановка в округах МО на основании экологических карт для выявления факторов риска развития у женщин ОС. К «грязным», с точки зрения вреда для атмосферы, относят города МО, чьи выбросы содержат соединения углеводорода, аммиака, хлора и его соединений, диоксида азота, фтористого водорода, ртути и мышьяка, а также мельчайшую пыль. Большинство женщин с выявленным ОС были из городов с тяжелой экологической обстановкой. Наиболее «грязными» в экологическом плане городами были: Клин, Воскресенск, Дубна, Химки, Люберцы, Домодедово, Электросталь и Солнечногорск.

На **втором этапе** нами было проведено проспективное исследование, в которое было включено 100 женщин с хирургической менопаузой в возрасте от 40 до 55 лет, с длительностью хирургической менопаузы от 12 месяцев до 6 лет. Оперативные вмешательства в объеме пангистерэктомии или двусторонней овариоэктомии у пациенток были выполнены по поводу гормонально-зависимых заболеваний (миома матки, аденомиоз, доброкачественные кисты яичников, рецидивирующая гиперплазия и полипы эндометрия или их сочетание).

На основании данных ДРА осевого скелета на этапе скрининга все женщины (n=100) были разделены на две группы: 1 группа (основная) – 58 (58%) пациенток с остеопеническим синдромом: остеопения – у 49 (84%) женщин и остеопороз – у 9 (16%), 2 группа (контрольная) – 42 (42%) женщины с нормальными показателями МПКТ (рис.1). Пациентки основной и контрольных групп, по наличию соматической патологии и антропометрическим показателям достоверно не различались.

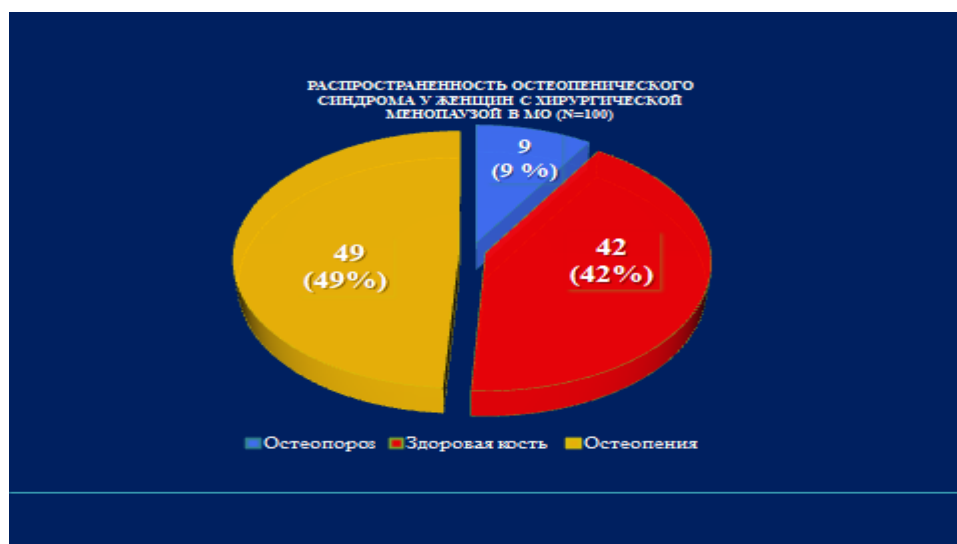


Рисунок 1 – Распространенность остеопенического синдрома у женщин с хирургической менопаузой.

Основной жалобой пациенток с ОС были боль в крестце и поясничной области (37%), боли в суставах (23%), чувство тяжести между лопатками (34%). У пациенток с ОС болевой синдром (по 4-х балльной системе) до начала лечения составил $2,53 \pm 0,31$ баллов. Женщины данной группы также отмечали трудности при подъеме по ступенькам, подъеме тяжестей. В группе контроля данных изменений не отмечено, пациентки физически были активны. При проведении сравнительного анализа уровня экспрессии генов ядерных рецепторов витамина D (VDR), мембранных (mER) и ядерных (ER_{α} и ER_{β}) рецепторов эстрадиола и мембранных (mPR и PGRMC-1) и ядерных (PRA и PRB) рецепторов прогестерона в МНФК у пациенток с остеопорозом, выявлено изменение уровня экспрессии только трех параметров – рецепторов витамина D, эстрадиола – ER_{α} и прогестерона – PR-A (рис.2).



Рисунок 2 – Уровень экспрессии рецепторов в МНФК у пациенток с остеопеническим синдромом.

Примечание: VDR - рецептор витамина D, ER α – ядерный рецептор эстрадиола, PR-A ядерный рецептор прогестерона.

У пациенток с остеопенией отмечена большая вариабельность уровней mRNA рецепторов эстрадиола, прогестерона и витамина D в мононуклеарах периферической крови. Экспрессия рецепторов витамина D, эстрадиола ER α и прогестерона PR-B в МНФК у пациенток с остеопорозом оказались статистически значимо ниже по сравнению с аналогичными параметрами пациенток группы контроля в 11, 30 и 7 раз, соответственно ($p \leq 0,05$). Наибольшие различия выявлены в значениях мРНК рецептора эстрадиола типа альфа. В целом, действие половых гормонов может быть расценено как противовоспалительное и дефицит экспрессии стероидных рецепторов в МНФК у пациенток с более выраженными проявлениями остеопенического синдрома свидетельствует о прямом участии половых стероидов и их рецепторов в патогенезе менопаузального остеопороза.

У женщин основной группы, по сравнению с группой контроля, достоверно чаще встречалось недостаточное потребление кальция (менее 1000 мг в сутки), низкая физическая активность, требующая мышечных усилий, переломы в анамнезе.

Работали на производстве химических удобрений и имели хроническую интоксикацию агрессивными веществами, в обеих группах 14% женщин.

Периферические переломы в анамнезе различной локализации имели 10 (17,2%) женщин основной группы.

Анализ состояния минерального обмена показал, что в основной группе показатели обмена кальция достоверно ниже по сравнению с контрольной группой

($p < 0,05$), что может свидетельствовать о повышении скорости костной резорбции. Хирургическая менопауза и ОС, характеризуются нарушением кальций-фосфорного гомеостаза, который проявляется гиперкальциурией (56,2%) и относительной гипокальциемией (48,4%), повышением уровня ДПИД в моче (58%). Уровень остеокальцина в основной группе был выше по сравнению с группой контроля (11,52 нг/мл и 9,72 нг/мл соответственно). Активность КЩФ в крови в основной группе статистически ниже (28,4 Ед/л) по сравнению с группой контроля (32,3 Ед/л), ($p < 0,05$). У женщин сравниваемых групп уровень паратгормона соответствовал показателям нормы, с незначительной тенденцией к повышению в основной группе ($41,80 \pm 1,18$ пг/мл и $33,85 \pm 0,03$ пг/мл соответственно).

В 1А подгруппе у 44,8% пациенток выявлен нормальный уровень показателя $35 \pm 0,4$ нмоль/л, в 1В подгруппе у 55,2% больных обнаружен недостаток 25(ОН)vitD $20,3 \pm 0,2$ нмоль/л (при норме от 30 до 80 нмоль/л) выявлен у 27 пациенток (84%), дефицит 25(ОН)vitD у 5 пациенток (16%) – $10 \pm 0,2$ нмоль/л. Во 2 группе зарегистрированы нормальные показатели 25(ОН)vitD ($31 \pm 0,3$ нмоль/л.)

Длительно существующие низкие уровни витамина D приводят к нарушению абсорбции кальция в кишечнике, снижению МПКТ и развитием ОС, увеличению частоты падений.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ МАССЫ ПО ГРУППАМ (N=100)						
Сегмент скелета	Основная группа (N=58)			Контрольная группа (N=42)		
	BMD г/см ²	T(SD)	Z (%)	BMD г/см ²	T(SD)	Z (%)
L1-L4	$1,17 \pm 0,16$	$-2,3 \pm 0,2^*$	$97,8 \pm 14,6$	$0,94 \pm 0,18$	$1,6 \pm 0,3$	$86,6 \pm 15,7$
Neck (шейка бедра)	$0,95 \pm 0,10$	$-1,2 \pm 0,3^*$	$99 \pm 10,7$	$0,87 \pm 0,12$	$1,3 \pm 0,2$	$98 \pm 12,3$
Ward (область Варда)	$0,77 \pm 0,12$	$-1,72 \pm 1,03^*$	$93,3 \pm 14,8$	$0,67 \pm 0,13$	$1,17 \pm 0,9$	$91,6 \pm 15,9$
Trochanter (трохантер)	$0,829 \pm 0,15$	$1,08 \pm 1,03^*$	$101,9 \pm 12,9$	$0,681 \pm 0,11$	$1,15 \pm 1,2$	$92,1 \pm 15,1$

Рисунок 3 – Сравнительная оценка МПКТ по группам.

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

По данным, указанных на рисунке 3, значимые снижения МПКТ отмечались в позвоночнике ($-2,3SD$) и в шейке бедра ($-1,72SD$) в основной группе по сравнению с группой контроля ($1,6SD$ и $1,17SD$ соответственно).

У пациенток с ОС выявлено снижение экспрессии рецепторов к витамину D, что доказывает необходимость данной группы пациенток использовать препараты витамина D в лечебных дозах.

У 100 женщин с хирургической менопаузой использовался калькулятор FRAX. У большинства обследованных пациенток выявлены основные факторы риска развития ОП: переломы в анамнезе – у 15 (15%), отягощенная наследственность – у 23 (23%). При подсчете индекса FRAX 10-летняя вероятность развития переломов, как общая (11,1% и 5,9% соответственно), так переломов шейки бедра (4,1% и 1,3% соответственно), достоверно выше у пациенток с остеопеническим синдромом по сравнению с женщинами с нормальными показателями МПКТ.

У 83% обследованных женщин имели нормальную, соответствующую возрасту маммографическую картину, у 3% из них имелись мелкие кисты до 1 см, у 14,0% выявлено наличие локального фиброза.

Установлено, что у пациенток основной группы преобладали тяжелая у 24 (27,5%) и среднетяжелая у 39 (44,5%) лиц степени тяжести МС, с доминированием психо-эмоциональной симптоматики, тогда как у пациенток контрольной группы такие формы МС встречались 1,5–2 раза реже – 11 (14,2%) и 28 (36,2%) соответственно. Средний балл, по шкале Грина, у женщин в основной группе составил $23,0 \pm 1,05$, тогда как у женщин группы контроля – $19,53 \pm 0,86$ ($p < 0,01$). Среди обследуемых женщин с хирургической менопаузой основной и контрольной групп наиболее частыми проявлениями атрофии гениталий явились жжение (62% и 61,9% соответственно), сухость во влагалище (58,6% и 53,5%), как следствие часто повторяющиеся кольпиты (55,2% и 50%), снижение либидо (56,2% и 54,1%), диспареуния – 41,9% и 31,6% соответственно.

МГТ применялась у пациенток контрольной группы, с целью коррекции менопаузальных расстройств и у пациенток основной группы для коррекции остеопенического синдрома.

Изучив динамику МПКТ методом ДРА в области поясничных позвонков (L₁-L₄) через год на фоне различных режимов терапии, мы установили статистически значимый прирост МПКТ в L₁-L₄ как на фоне приема МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D, что указывает на протективный эффект препаратов на губчатую ткань. Что касается проксимального отдела бедра и всего скелета, отмечен прирост МПКТ во всех изученных точках (в среднем на 3,1–4,0% и 3,7–5,5% соответственно).

На фоне терапии обоих режимов МГТ произошла нормализация показателей кальций-фосфорного обмена, в том числе и снижение в крови уровня таких маркеров резорбции кости как Са/кр, Р/кр в обеих группах. На фоне проводимой терапии в обеих группах отмечено снижение уровня паратгормона в крови, однако лучшие показатели были в группе, получавших комбинированную терапию. Положительная динамика, проявившаяся в снижении уровня ДПИД в моче, наблюдалась на фоне комбинированной терапии. При этом, что касается маркеров образования кости, а именно КЩФ и ОК, то на фоне МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D стимуляция этих показателей была более выраженной (КЩФ – 20,1±0,9 Ед/л; ОК – 6,9±0,02 нг/мл), чем на фоне МГТ (КЩФ – 23,1±3,2 Ед/л; ОК – 7,0±1,02 нг/мл).

На фоне комбинированной терапии изменения показателей костного метаболизма происходили к 6-му месяцу от начала терапии, а при режиме МГТ изменения имели отсроченный характер (к 12-му месяцу). Данные изменения обусловлены активным влиянием и включением в метаболизм препаратов кальция и витамина D, как ко-факторов кальций-фосфорного обмена с дополнительным положительным эффектом. На фоне проводимой терапии отмечено достоверное снижение в крови атерогенных фракций липидов у пациенток обеих групп.

На фоне МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D через 3 мес отмечалось повышение уровня витамина D в крови. В 1А подгруппе 65% пациенток оставались с нормальным уровнем витамина D в крови через 6 мес., остальные имели нижние границы нормы, через 12 мес. – показатели оставались в пределах референсных значений (рис.4).



Рисунок 4 – Динамика содержания 25(ОН)витамина D на фоне лечения.

Результаты анализа эффективности 12-месячной терапии остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой оценивали по суррогатному маркеру – МПКТ. Прирост МПКТ до 3–4% в год – расценивали как отсутствие отрицательной динамики, более 4% в год – положительная динамика. Частичный эффект – положительная динамика в одной из трех точек контроля (шейка бедра, трохантер, область Варда) (рис.5).

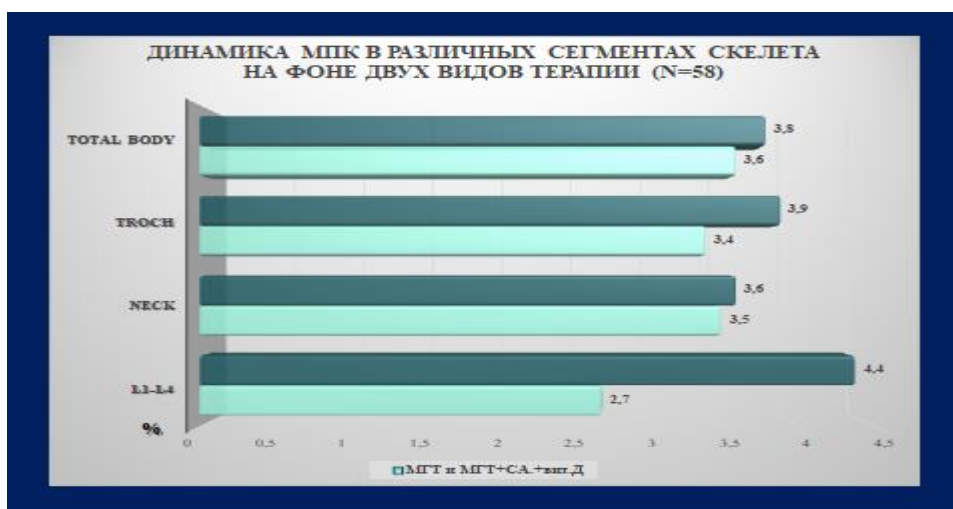


Рисунок 5 – Динамика МПКТ в различных сегментах скелета на фоне терапии.

Более выраженный эффект МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D по сравнению с изолированной МГТ на МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой (45% vs 0% пациенток с положительной динамикой МПКТ, $p \leq 0,0001$) может быть связан как с более низким исходным уровнем МПКТ (остеопенический синдром на фоне гиповитаминоза D) у этих пациенток, так и с противовоспалительным и остеопротекторным эффектом витамина D.

Оказалось, что эффективность медикаментозной коррекции нарушений МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой положительно ассоциирована с уровнем экспрессии рецепторов витамина D в мононуклеарах периферической крови (до начала лечения). Высокий уровень мРНК vitD предопределяет большую чувствительность пациенток к терапии. Следовательно, уровень мРНК vitD может служить маркером прогноза эффективности лечения ОС у пациенток с хирургической менопаузой. Уровни экспрессии ядерного рецептора эстрадиола типа бета и мембранного рецептора прогестерона (PGRMC-1) в МНФК пациенток до начала лечения продемонстрировали тенденцию к повышению у женщин «отвечающих» на терапию. Для традиционной схемы лечения менопаузального остеопороза (препараты МГТ, витамина D, кальция) таких молекулярных маркеров предложено ранее не было.

Максимальный эффект по баллам шкалы Грина был достигнут к 6 месяцам терапии. К 9 месяцу в обеих группах уменьшились боли в костях, улучшилось состояние кожи и слизистых оболочек, исчезла диспареуния. В нашем исследовании снижения роста у пациенток обеих групп не выявлено за период наблюдения в течение 1 года. При применении двух видов терапии в течение года у пациенток с хирургической менопаузой не привело к изменениям массы тела, состоянию молочных желез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наряду с выраженными вазомоторными, психоэмоциональными расстройствами у женщин с хирургической менопаузой важное место занимает ОС, приводящий к ограничению движений, нередко к инвалидизации. ОС является полиэтиологическим заболеванием. ОС и низкие уровни витамина D – два метаболических заболевания. Обе болезни имеют генетическую основу и подвержены влияниям окружающей среды. Результаты исследования показали, что у каждой второй женщины с хирургической менопаузой имеется ОС, что доказано низкими показателями кальций-фосфорного обмена, уровнем витамина D, гиперкальциурией и относительной гипокальциемией, повышением уровня ДПИД в моче, а также данными ДРА по сравнению с показателями контрольной группы. Одним из патогенетических звеньев развития ОС является снижение концентрации витамина D, и показатель может выступать в качестве самостоятельного маркера развития ОС у женщин с хирургической менопаузой.

Выявленное нарушение рецептивности иммунокомпетентных клеток крови у пациенток с хирургической менопаузой и ОС по отношению к прогестерону (рецептор типа А), эстрадиолу (ER α) и витамину D (VDR) в мононуклеарных клетках периферической крови может отражать ранние этапы развития заболевания. Высокий уровень мРНК vitD предопределяет большую чувствительность пациенток к терапии. Следовательно, уровень мРНК vitD может быть маркером прогноза эффективности лечения ОС у пациенток с хирургической менопаузой.

Наши исследования по модели FRAX свидетельствуют о том, что 10-летняя вероятность развития переломов достоверно выше в основной группе по сравнению с группой контроля. После получения результатов пациенты, имеющие высокий риск развития заболевания, могут быть направлены на ДРА с последующим назначением патогенетической терапии. Результаты исследования определили значимые факторы риска развития ОС: длительность менопаузы, дефицит витамина D, ограничение двигательной активности и ряд других. Перечисленные особенности определяют целесообразность применения патогенетических подходов к терапии, целью которых является коррекция метаболизма костной ткани, также профилактика переломов костей скелета. Полученные данные указывают на более выраженный защитный эффект комбинированной терапии МГТ с препаратами кальция и вит. D, как на губчатую ткань, так и на кортикальную кость.

Результаты исследования позволили пациенток с хирургической менопаузой, проживающих в Московской области, не только отнести к группе риска по возникновению остеопенического синдрома, но и рекомендовать им комплекс профилактических и лечебных мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ данных УЗ-денситометрии за 10 лет среди более 2000 жительниц Московской области выявил остеопенический синдром у 51% пациенток.

2. По данным ДРА (проспективное исследование) у женщин с хирургической менопаузой остеопенический синдром выявлен у 58% (49% – остеопения и 9% – остеопороз). У пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим

синдромом преобладает значимое снижение МПКТ в позвоночном отделе скелета (L1-L4) и в шейке бедра ($-2,3 \pm 0,2$ SD и $-1,72 \pm 1,03$ SD соответственно).

3. Особенности течения периода климактерия у женщин с хирургической менопаузой является преобладание тяжелого (27,5%) и среднетяжелого (44,5%) течения менопаузального синдрома с доминированием психоэмоциональной симптоматики по отношению к группе контроля. Женщины с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом по сравнению с женщинами с нормальной МПКТ имеют более высокую частоту атерогенных типов дислипидемий (4,2% и 3,5% соответственно).

4. Хирургическая менопауза характеризуется повышенным уровнем маркеров костной резорбции: нарушением кальций-фосфорного гомеостаза, который проявляется гиперкальциурией (56,2%) и относительной гипокальциемией (48,4%), повышением уровня ДПИД в моче (58%), достоверно значимым снижением содержания 25(OH)D в крови по сравнению с группой контроля ($20,3 \pm 0,3$ нмоль/л и $31,0 \pm 0,3$ нмоль/л соответственно), а также снижением экспрессии рецепторов МНФК к VDR, ER, PR.

5. МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D способствует нормализации липидного спектра, повышению содержания в крови 25(OH)D, снижению резорбтивной активности биохимических маркеров костного ремоделирования (остеокальцин и костная щелочная фосфатаза) и повышению МПКТ (на 4,4%) в трабекулярных костных структурах по сравнению с монотерапией (3,9%).

6. Комбинированная схема лечения менопаузальных расстройств у женщин с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом способствует снижению их выраженности у 87% пациенток на третьем месяце и у 98,9% в течение года терапии, что приводит к улучшению качества их жизни.

7. Абсолютный риск 10-летней вероятности развития перелома костей как общий (11,1% и 5,9% соответственно), так и переломов шейки бедра (4,1% и 1,3% соответственно) достоверно выше у пациенток с остеопеническим синдромом по сравнению с женщинами с нормальными показателями МПКТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях первичной профилактики остеопенических нарушений необходим своевременный скрининг женщин с хирургической менопаузой и включение их в группу диспансерного наблюдения.

Рекомендуемый объем обследований:

- Измерение роста, веса, подсчет ИМТ.
- Биохимический анализ крови должен включать: кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, КЩФ, липидный спектр.
- Определение содержания 25(ОН)D, паратгормона в крови.
- Исследование маркеров костного метаболизма: остеокальцин крови, ДПИД в моче.
- Одним из методов выявления пациенток группы риска является определение уровня остеокальцина в крови. Исследование позволяет оценить эффективность терапии остеопенических нарушений: чем выше уровень остеокальцина до начала лечения, тем больше процент увеличения плотности кости через 1 год на фоне МГТ и МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D.

Инструментальные обследования:

- Двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДРА) пациенткам группы риска необходимо проводить 1 раз в год.
- УЗ-денситометрия может быть использована в качестве скринингового исследования костной массы и определения группы риска.
- Подсчет 10-летнего риска возникновения переломов (калькулятор FRAX).
- Женщинам с хирургической менопаузой необходимо определять уровень витамина D в крови для проведения своевременной коррекции и снижения рисков падений и переломов.
- При отсутствии возможности проведения ДРА необходимо исследовать общий и ионизированный кальций, уровень костной щелочной фосфатазы в сыворотке крови, подсчет калькулятора FRAX, что позволяет определить риск развития остеопенического синдрома.
- Рекомендации по профилактике остеопенического синдрома:
полноценное питание с достаточным потреблением продуктов, содержащих кальций;

физическая активность; исключить вредные привычки (курение, кофе, алкоголь); своевременное выявление групп риска; назначение препаратов витамина D и кальция;

- Женщинам с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом рекомендуется МГТ в сочетании с препаратами кальция 1000мг в сутки и витамина D, при приёме которых суточная доза колекальцеферола составляет 1000-1500МЕ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зайдиева Я.З. Минеральная плотность костной ткани у женщин с хирургической менопаузой /Зайдиева Я.З., Сташук Г.А., Кручинина Е.В., Горенкова О.С., Полякова Е.Ю. // **Клиническая геронтология.** – 2015. – Том 21. – №11–12. – С.3–6. **(перечень ВАК РФ).**
2. Зайдиева Я.З. Постменопаузальный остеопороз у женщин с ожирением в климактерии (обзор литературы) /Зайдиева Я.З., Идрисова М.А., Кручинина Е.В. // **Медицинский алфавит. Современная гинекология.** – 2018. – Том №1. – №6 (343). – С.38–43. **(перечень ВАК РФ).**
3. Зайдиева Я.З. Роль FRAX в прогнозировании риска переломов костей скелета (обзор литературы) / Зайдиева Я.З., Кручинина Е.В.//**Медицинский алфавит. Современная гинекология.** – 2018. – Том №3. – №22 (359). – С.36–42. **(перечень ВАК РФ).**
4. Зайдиева Я.З. Эффективность лечения остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой / Зайдиева Я.З., Кручинина Е.В., Горенкова О.С., Глазкова А.В., Полякова Е.Ю., Карева Е.Н., Кочина Н.А., Краснощок Е.В., Сереброва С.Ю.//**Экспериментальная и клиническая фармакология.** – 2019. – Том 82. – №10. – С.51–56. **(перечень МБД ВАК РФ).**
5. Зайдиева Я.З. Применение менопаузальной терапии и витамина Д у женщин с хирургической менопаузой / Зайдиева Я.З., Карева Е.Н., Кручинина Е.В., Горенкова О.С., Полякова Е.Ю., Глазкова А.В., Краснощок Е.В. // Тезисы XX Юбилейного Всероссийского научно-образовательного Форума «Мать и Дитя», 2019.– С. 101.
6. Зайдиева Я.З. Влияние менопаузальной терапии в сочетании с витамином Д на метаболизм костной ткани у женщин с хирургической менопаузой / Зайдиева Я.З. Карева Е.Н. Кручинина Е.В. Горенкова О.С. Полякова Е.Ю. // Тезисы 1 Национального Российского конгресса по Менопаузе с международным участием. – 2019. –С.7–8.
7. Зайдиева Я.З.Оценка эффективности лечения остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой / Зайдиева Я.З., Кручинина Е.В., Горенкова О.С., Полякова Е.Ю., Будыкина Т.С, Глазкова А.В. // Тезисы XXV Юбилейного Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» – 2019. – С.64–65.
8. Зайдиева Я.З. Антирезорбтивный эффект витамина Д у женщин с остеопеническим синдромом и хирургической менопаузой / Зайдиева Я.З., Карева Е.Н., Кручинина Е.В., Горенкова О.С., Полякова Е.Ю. // Тезисы XXV Юбилейного Всероссийского

- ского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» – 2019. – С. 65–66.
9. Логутова Л.С. Эффективность лечения остеопенического синдрома у женщин с хирургической менопаузой / Логутова Л.С., Зайдиева Я.З., Сташук Г.А., Будыкина Т.С., Полякова Е.Ю., Горенкова О.С., Кручинина Е.В // Информационно-методическое письмо. Москва, 2018 – 20с.
10. Зайдиева Я.З.Остеопенический синдром у пациенток с хирургической менопаузой / Зайдиева Я.З., Сташук Г.А., Горенкова О.С., Кручинина Е.В., Полякова Е.Ю. // Тезисы 16 Всероссийского научного форума «Мать и Дитя» –2015. – С.69–70.
11. Зайдиева Я.З.Остеопенический синдром у пациенток с овариэктомией / Зайдиева Я.З., Кручинина Е.В., Горенкова О.С. // Тезисы Российского конгресса по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета // Остеопороз и остеопатия – Казань, 2016, №2. – С. 63.
12. Zaydieva Y.Z. The osteopenic syndrome of patients with ovariectomy / Zaydieva Y.Z., Stashuk G.A., Kruchinina E.V., Gorenkova O.S.// Тезисы15 Всемирного конгресса по Менопаузе – Прага, 2016. –С. 53.
13. Зайдиева Я.З. Лечение остеопенического синдрома у пациенток с овариэктомией / Зайдиева Я.З., Сташук Г.А., Кручинина Е.В., Горенкова О.С., Полякова Е.Ю. // Тезисы XVIII Всероссийского научно – образовательного форума «Мать и Дитя» – 2017. – С.119.
14. Zaydieva Y.Z. Treatment of osteopenic syndrome in patients with ovariectomy / Zaydieva Y.Z., Stashuk G.A., Kruchinina E.V., Gorenkova O.S. Polyakova E.U. // Тезисы18 Всемирного конгресса гинекологической эндокринологии, Флоренция, 2018.
15. Зайдиева Я.З. Оценка состояния костной ткани у больных с хирургической менопаузой / Зайдиева Я.З., Сташук Г.А., Кручинина Е.В., Горенкова О.С. // Тезисы Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» – 2015.– С.44-46.
16. Зайдиева Я.З. Социальное благополучие и здоровье женщин в климактерии / Зайдиева Я.З., Логутова Л.С., Чечнева М.А., Барина И.В., Волощук И.Н., Будыкина Т.С. ,Горенкова О.С., Кручинина Е. В., Глазкова А.В. // Информационно-методическое письмо. Москва, 2018 г. –18 с.

Алгоритм ведения пациенток с хирургической менопаузой

