

ЗАГАЛЬНІ ТА СПЕЦИФІЧНІ ПАТОЛОГІЧНІ ЕНДОКРИННІ ПРОЦЕСИ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬ РОЗВИТОК ОСТЕОПОРОТИЧНИХ ЗМІН СКЕЛЕТА



С.В. Зябліцев, О.С. Ларін, Д.С. Зябліцев

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України,
м. Київ*

Зябліцев

Сергій Володимирович

*д. мед. н., проф., акад. Академії наук
вищої освіти України,
зав. відділу патофізіології,
імунології та трансплантології
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
тел. / факс: (044) 243-66-26
e-mail: zsv@endosurg.com.ua*

ВСТУП

Порушення кальцій-фосфорного обміну за умов постменопаузного остеопорозу (ОП) (гіпокальціємія та гіперфосфоремія) обумовлені віковим гіпогонадізмом, особливо гіпоестрогенією, а також відповідними змінами гормональної та місцевої регуляції – кальційрегулюючих та остеосасоційованих гормонів, біологічно активними речовинами – циклічним аденозинмонофосфатом (цАМФ) та цитокінами [2, 4–7]. На сьогодні досить добре вивчено вплив гормонів, кальцію, фосфору й інших біологічно активних речовин на метаболізм кісткової тканини та їх роль у формуванні постменопаузного ОП [8–10]. Однак, необхідно зазначити, що на тлі загальної гіпоестрогенізації жіночого організму в постменопаузному періоді розвиток остеопоротичних змін скелета може мати як загальні, так і специфічні патологічні механізми.

Мета роботи – визначення характеру та впливу порушень гормональної регуляції кальцій-фосфорного обміну на розвиток остеопоротичних змін скелета в пременопаузному (для проведення порівнянь як контролю) та постменопаузному періодах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

130 пацієнток, залежно від наявності та ступеня остеопоротичних змін скелета й пре- або постменопаузного періоду, було розподілено на дві групи. Перша – пацієнтки в пременопаузному періоді (охоплював пізні стадії репродуктивного періоду – за класифікацією STROW, стадії –IIIa та –IIIb) та друга – пацієнтки в постменопаузному

періоді із стійкою відсутністю менструацій протягом більше одного року з дня останньої менструації (за класифікацією STROW, стадії +Ia та +Ib) [1, 3]. Пацієнтки першої групи були у віці від 35 до 45 років, другої – від 46 до 65 років. За показником Т-критерію поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегнової кістки, за даними двофотонної рентгенівської абсорбціометрії та клінічними даними, констатували відсутність остеопоротичних змін скелета (величина Т-критерію від -1 SD до $+1$ SD), остеопенію (величина Т-критерію від $-2,5$ SD до -1 SD) та ОП (наявність клінічно значущих патологічних переломів тіл хребців на денситограмах та величина Т-критерію менше $-2,5$ SD). У крові біохімічними методами визначали вміст кальцію, фосфору й активність лужної фосфатази (ЛФ) та імуноферментним методом – вміст паратиреоїдного гормону (ПТГ), кальцитоніну (КТ), остеокальцину (ОК), естрадіолу (E_2), прогестерону, тестостерону, кортизолу, тироксину, трийодтироніну, цАМФ та інтерлейкіну 1β (IL- 1β). Використовували варіаційний, кореляційний, дисперсійний та регресійний аналізи (програми Microsoft Excel і Statistica 6.0, США). Автори роботи підтверджують відсутність конфлікту інтересів при підготовці та публікації даної статті. Робота виконана в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ) у рамках НДР МОЗ України «Дослідження мінеральної щільності кісток у хворих на цукровий діабет» (держ. реєстр. № 0113U002701).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Загалом наявність остеопоротичних змін скелета була встановлена у 37,7% пацієток, у тому числі у вигляді остеопенії – 26,9% і ОП – 10,8%. Найчастіше ці явища зустрічалися у пацієток другої групи – 60,9%, у тому числі в 39,1% виявлялася остеопенія, у решти – ОП (21,8%). У першій групі виявлялася тільки остеопенія, що спостерігалось у 15,2% пацієток.

Різниця в розподілі частоти виявляємості остеопенії та ОП у пацієток різних груп була статистично значущою ($\chi^2=29,0$; $p<0,001$), що дозволило стверджувати, що остеопоротичні зміни скелета у 4 рази частіше зустрічалися в пацієток у постменопаузному, ніж у пременопаузному періоді. При цьому клінічно виражений ОП зустрічався у 21,8% пацієток у постменопаузному періоді і взагалі не зустрічався в пацієток у пременопаузному періоді ($\chi^2=16,2$; $p<0,001$).

Метакарпальний індекс (МКІ) та мінеральна щільність кістки (МЩК) за величиною Т-критерію, за наявності остеопенії або ОП, у всіх випадках вірогідно відрізнялися від показників за умов відсутності остеопоротичних змін скелета. За наявності остеопенії Т-критерій був нижчим в обох групах у 2–2,2 рази, а МКІ, відповідно, нижчим на 15–15,2%. За наявності ОП Т-критерій був нижчим за показник без остеопоротичних змін у 2,6 рази, а МКІ – нижчим на 18,7%. За умов ОП Т-критерій був нижчим, ніж за умов остеопенії у 1,3 рази, а МКІ, відповідно, нижчим на 3% ($p<0,05$ у всіх зазначених випадках).

Дисперсійний та регресійний аналіз показав, що в пацієток першої групи вік обернено впливав на

МЩК ($F=3,01$; $p=0,037$), а в пацієток другої групи – і на МЩК ($F=9,15$; $p<0,001$), і на МКІ ($F=2,26$; $p=0,030$). Отже, з віком МЩК, а у постменопаузному періоді ще й МКІ, вірогідно зменшувалися.

Реакції гормональних систем підсумовані та відображені у вигляді відповідних патологічних процесів у таблиці. Для розвитку остеопенії у пременопаузному періоді було характерно підвищення рівня у крові ПТГ, ОК та ЛФ на тлі зменшення рівня E_2 , КТ, кальцію, фосфору й обох тиреоїдних гормонів. Для остеопенії у постменопаузному періоді були характерні ті самі ознаки, але картина доповнювалася активацією прозапального цитокіну ІІ-1 β , що свідчило про приєднання запального процесу. Крім гіпоестрогенемії суттєво зменшеним був і рівень тестостерону. Підвищення рівня трийодтироніну на тлі зменшення рівня тироксину в цих пацієток вказувало на розвиток тиреоїдної дисфункції. Для розвитку ОП у пацієток у постменопаузному періоді було характерним все, що притаманне для остеопенії, але порушення гуморальної регуляції було більш глибоким. До перелічених синдромів додавалися ще вищі рівні в крові кортизолу та трийодтироніну, активація ЛФ. Зменшувалися рівні прогестерону, що вказувало на формування гіпогонадізму, та показник остеосинтезу цАМФ, що поряд з активацією ЛФ вказувало на переважання резорбції кісткової тканини.

Зв'язок та вплив факторів гормональної регуляції на порушення кальцій-фосфорного обміну проаналізовано за даними дисперсійного та регресійного аналізу. У всіх пацієток вік впливав на рівні ПТГ, КТ та ОК. Додатково в першій групі вік визначав рівень у крові E_2 , а в другій – кортизолу.

Таблиця

Типи остеопоротичних змін скелета й відповідні їм загальні та специфічні патологічні процеси

Тип порушення	Загальні патологічні процеси	Специфічні патологічні процеси
Остеопенія пременопаузний період		<ul style="list-style-type: none"> ➤ гіпофосфоремія ➤ зниження рівня тиреоїдних гормонів ➤ підвищення активності ЛФ
Остеопенія постменопаузний період	<ul style="list-style-type: none"> ➤ гіпокальціємія ➤ глибока гіпоестрогенізація ➤ гіперпаратиреоз ➤ підвищення рівня ОК ➤ зниження вмісту КТ 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ підвищення рівня трийодтироніну та зниження тироксину (тиреоїдна дисфункція) ➤ гіпотестостеронемія ➤ підвищення ІІ-1β
ОП постменопаузний період		<ul style="list-style-type: none"> ➤ гіперфосфоремія ➤ підвищення рівня кортизолу ➤ підвищення рівня трийодтироніну ➤ гіпотестостеронемія ➤ гіпопрогестеронемія ➤ значне підвищення ІІ-1β ➤ підвищення активності ЛФ ➤ зниження цАМФ

МЩК залежала від рівня ПТГ, КТ, E_2 та тироксину. Крім того, в першій групі констатовано вплив на формування остеопоротичних змін скелета ОК, а в другій – прогестерону, тестостерону та кортизолу.

Найбільш значущим показником, що прямо визначав абсолютну величину Т-критерію, був рівень ПТГ ($R=+3,77$; $p=0,001$). Тобто, чим вищий у пременопаузному періоді рівень ПТГ, тим менший показник Т-критерію, а отже, тим більше вираженість ОП. У пацієнок другої групи виявлявся прямий зв'язок МКІ з рівнем E_2 , а абсолютна величина Т-критерію мала прямий зв'язок із вмістом у крові ПТГ та ОК і зворотний зв'язок із КТ, E_2 та прогестероном. У постменопаузному періоді, крім гіпоестрогенії, мала місце ще й гіпопрогестеронемія; рівень ОК зменшувався більшою мірою, ніж у пацієнок першої групи. Тобто в постменопаузному періоді, крім прямого зв'язку з рівнем ПТГ, проявлялися ще й такі ж за напрямком зв'язки з ОК і зворотні зв'язки з КТ, E_2 та прогестероном.

Отже, було виявлено, що маркерами наявності остеопоротичного процесу (рис.) були підвищення рівня в крові ПТГ (гіперпаратиреоз) та зниження E_2 (гіпоестрогенізація), тоді як маркерами тяжкості патологічного процесу – підвищення рівня в крові ОК та зниження КТ.

Рівні КТ та ОК вірогідно знижувалися ще на етапі розвитку остеопенії, тоді як рівень прогестерону – тільки за умов формування ОП.

При оцінці результатів лабораторних досліджень було встановлено, що діагностична чутливість визначення наявності остеопоротичних змін скелета за вмістом у крові ПТГ за умови, що референтною величиною обране значення, яке дорівнює 42 пг/мл, склала 80%, діагностична специфічність – 100%. Діагностичний вміст E_2 мав рівень менше 59 пмоль/л. У всіх пацієнок з таким рівнем гормону відзначалася наявність остеопенії або ОП. Діагностична чутливість склала 80%, діагностична

специфічність – 100%. Отже, величину вмісту в крові E_2 , як і ПТГ, можна було вважати високоспецифічним об'єктивним критерієм наявності остеопоротичних змін скелета як у пременопаузному, так і постменопаузному періоді. Діагностичним рівнем виявився також вміст ОК – вище 14 нг/л, але тільки в постменопаузному періоді (діагностична чутливість склала 95%, діагностична специфічність – 100%). Щодо КТ та прогестерону, то проведений аналіз розподілу даних показав, що їх рівні в крові можуть вважатися діагностичними критеріями, але тільки за наявності ОП. Такі рівні становили, відповідно, нижче 7 пг/мл та 15 нмоль/л. Діагностична чутливість для КТ склала 100%, а для прогестерону – 89,9%; діагностична специфічність в обох випадках – 100%.

ВИСНОВКИ

Таким чином, загальними патогенетичними процесами, що обумовлювали розвиток остеопоротичних змін скелета в жінок у пременопаузному та постменопаузному періодах, були гіпокальціємія, гіпоестрогенізація, гіперпаратиреоз та підвищення рівня ОК на тлі зниження вмісту КТ. За умов наростання остеопоротичних процесів додавалась гіперфосфоремія, тиреоїдна дисфункція, прогресуюча активація лужної фосфатази, гіпогонадізм з гіпоандроген- та гіпопрогестеронемією, підвищення рівня кортизолу, активація прозапального цитокіну IL-1 β . Дисперсійний та регресійний аналіз показав, що загальними діагностичними критеріями наявності остеопоротичних змін скелета були рівні ПТГ (вище 42 пг/мл) та E_2 (менше 59 пмоль/л) у крові; діагностичним критерієм наявності остеопоротичних змін скелета в постменопаузному періоді був рівень ОК у крові (вище 14 нг/л), а діагностичними критеріями наявності постменопаузного ОП – рівні КТ та прогестерону (відповідно, нижче 7 пг/мл та 15 нмоль/л).

Показник	Значущість	Період		
		Пременопаузний період	Постменопаузний період	
		Остеопенія	Остеопенія	ОП
ПТГ	наявність	↑	↑	↑
E_2		↓	↓	↓
ОК		↑	↑	↑
КТ	тяжкість	↓	↓	↓
Прогестерон		-	-	↓

Рис. Маркери наявності остеопоротичного процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кирилюк М.Л. Менопауза: сучасні уявлення про безпеку та ефективність лікування // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2014. – № 2 (47). – С. 63–75.
2. Корж Н.А. Остеопороз и остеоартроз: патогенетически взаимосвязанные заболевания? / Н.А. Корж, Н.Н. Яковенчук, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – № 4. – С. 102–110.
3. Davis S.R., Lambrinoudaki I., Lumsden M. et al. Менопауза // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 2 (22). – С. 77–84.
4. Поворознюк В.В. Остеоиммунология: иммунологические механизмы в патогенезе постменопаузального остеопороза / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 6. – С. 17–22.
5. Зяблицев Д.С., Ютовец Т.С., Науменко Н.В., Ермолаева М.В. Роль костного метаболизма в патогенезе остеопороза // Міжнародний вісник медицини. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 27–30.
6. Синяченко О.В. Значение гормонов-регуляторов кальциевого гомеостаза в развитии остеопороза / О.В. Синяченко, Д.С. Зяблицев // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2012. – Т. 15, № 3 (2). – С. 375.
7. Popat V.B., Calis K.A., Vanderhoof V.H., Cizza G. Bone mineral density in estrogen-deficient young women // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2009. – Vol. 94, № 7. – P. 2277–2283.
8. Pridoux M. Parathyroid hormone induces bone cell motility and loss of mature osteocyte phenotype through I-calcium channel dependent and independent mechanisms // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. e0125731.
9. Tanaka H. Hormones and osteoporosis update. Growth hormone and bone // Clinical calcium. – 2009. – Vol. 19, № 7. – P. 984–989.
10. StJohn H.C., Meyer M.B., Benkusky N.A. et al. The parathyroid hormone-regulated transcriptome in osteocytes: parallel actions with 1,25-dihydroxyvitamin D3 to oppose gene expression changes during differentiation and to promote mature cell function // Bone. – 2015. – Vol. 72. – P. 81–91.

РЕЗЮМЕ

Загальні та специфічні патологічні ендокринні процеси, що супроводжують розвиток остеопоротичних змін скелета
С.В. Зяблицев, О.С. Ларін, Д.С. Зяблицев

Мета роботи – визначення характеру та впливу порушень гормональної регуляції кальцій-фосфорного обміну на розвиток остеопоротичних змін скелета в пременопаузному (для проведення порівнянь як контролю) та постменопаузному періодах.

Матеріали та методи. Дослідження проведено в 130 пацієнток, яких було розподілено на дві групи. Перша – пацієнтки в пременопаузному періоді (охоплював пізні стадії репродуктивного періоду – за класифікацією STROW, стадії –IIIa та –IIIb) та друга – пацієнтки в постменопаузному періоді із стійкою відсутністю менструацій протягом більше одного року з дня останньої менструації (за класифікацією STROW, стадії +Ia та +Ib). За показником Т-критерію денситограм констатували відсутність остеопоротичних змін скелета (величина Т-критерію від –1 SD до +1 SD), остеопенію (величина Т-критерію від –2,5 SD до –1 SD) та остеопороз (наявність клінічно значущих патологічних переломів тіл хребців на денситограмах та величина Т-критерію менше –2,5 SD). У крові біохімічними та імуноферментними методами визначали вміст кальцію, фосфору та біологічно активних речовин.

Результати та обговорення. Загальними патогенетичними процесами, що обумовлювали розвиток остеопоротичних змін скелета в жінок в пре- та постменопаузному періодах, були гіпокальціємія, глибока гіпоестрогенізація, гіперпаратиреоз та підвищення рівня остеокальцину на тлі зниження вмісту кальцитоніну. За умов наростання ступеня остеопорозу додавалась гіпофосфоремія, дистиреоз, прогресуюча активація лужної фосфатази, гіпогонадізм з гіпоандроген- та гіпопрогестеронемією, підвищення рівня кортизолу, активація прозапального цитокіну ІЛ-1β. Діагностичними критеріями наявності остеопоротичних змін скелета були рівні паратиреоїдного гормону (вище 42 пг/мл) та естрадіолу (менше 59 пмоль/л) у крові; в постменопаузному періоді – рівень остеокальцину (вище 14 нг/л), а діагностичними критеріями наявності постменопаузного остеопорозу були рівні кальцитоніну та прогестерону (відповідно, нижче 7 пг/мл та 15 нмоль/л).

Висновки. Таким чином, для оцінки загальних та специфічних патологічних процесів порушення гормональної регуляції кальцій-фосфорного обміну необхідно визначати вміст у крові паратиреоїдного гормону та естрадіолу, у постменопаузному періоді – остеокальцину, тоді як про наявність постменопаузного остеопорозу свідчать зниження вмісту кальцитоніну та прогестерону.

Ключові слова: постменопаузний остеопороз, гормональна регуляція.

РЕЗЮМЕ

Общие и специфические патологические эндокринные процессы, сопровождающие развитие остеопоротических изменений скелета*С.В. Зяблицев, А.С. Ларин, Д.С. Зяблицев*

Цель работы – определение характера и влияния нарушений гормональной регуляции кальций-фосфорного обмена на развитие остеопоротических изменений скелета в пременопаузальном (для проведения сравнений в качестве контроля) и постменопаузальном периодах.

Материалы и методы. Исследования проведены у 130 пациенток, которых распределили на две группы. Первая – пациентки в пременопаузальном периоде (охватывает поздние стадии репродуктивного периода – по классификации STROW, стадии –IIIa и –IIIb) и вторая – пациентки в постменопаузальном периоде со стойким отсутствием менструаций на протяжении больше одного года (по классификации STROW, стадии +Ia и +Ib). По величине Т-критерия скелетных денситограмм констатировали отсутствие остеопоротических изменений скелета (величина Т-критерия от –1 SD до +1 SD), остеопению (величина Т-критерия от –2,5 SD до –1 SD) и остеопороз (наличие клинически значимых патологических переломов тел позвонков на денситограммах при величине Т-критерия меньше –2,5 SD). В крови биохимическими и иммуноферментными методами определяли содержание кальция, фосфора и биологически активных веществ.

Результаты и обсуждение. Общими патогенетическими процессами, которые обуславливали развитие остеопоротических изменений скелета у женщин в пре- и постменопаузальном периодах, были гипокальциемия, глубокая гипоэстрогенизация, гиперпаратиреоз и повышение уровня остеокальцина при снижении кальцитонина. При условии нарастания степени остеопороза присоединялись гиперфосфоремия, дистиреоз, прогрессирующая активация щелочной фосфатазы, гипогонадизм с гипоандроген- и гипопрогестеронемией, повышение уровня кортизола, активация провоспалительного цитокина IL-1 β . Диагностическими критериями наличия остеопоротических изменений скелета были уровни паратиреоидного гормона (выше 42 пг/мл) и эстрадиола (меньше 59 пмоль/л) в крови; в постменопаузальном периоде – уровень остеокальцина (выше 14 нг/л), а диагностическими

критериями наличия постменопаузального остеопороза были уровни кальцитонина и прогестерона (соответственно, ниже 7 пг/мл и 15 нмоль/л).

Выводы. Таким образом, для оценки общих и специфических патологических процессов нарушения гормональной регуляции кальций-фосфорного обмена необходимо определять уровни содержания в крови паратиреоидного гормона и эстрадиола, в постменопаузальном периоде – остеокальцина, тогда как о наличии постменопаузального остеопороза свидетельствует снижение уровней кальцитонина и прогестерона.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, гормональная регуляция.

SUMMARY

General and specific pathological endocrine processes that accompany development of skeleton osteoporotic changes*S. Ziablitsev, A. Larin, D. Ziablitsev*

Objective. The purpose of the study was to determine the pattern and influence of hormonal regulation of calcium-phosphorus metabolism on the development of osteoporotic changes in woman bones in premenopausal (for comparison as a control) and postmenopausal periods.

Materials and methods. In the study were enrolled 130 patients who were divided into two groups. The first – the patient's pre-menopausal (with later stages of reproductive age – stages –IIIa and –IIIb by STROW classification) and the second – in postmenopausal patients with persistent absence of menstruation for more than one year (stage +Ia and +Ib according to the STROW classification). The magnitude of the T-test bone DEXA scans revealed the absence of osteoporotic changes in the skeleton (the value of the T-score of –1 SD to +1 SD), osteopenia (T-score value is from –2,5 SD up to –1 SD) and osteoporosis (presence of clinically significant pathological vertebral fractures on bone DEXA scans at (T-score less than –2,5 SD). The content of calcium, phosphorus, and other biologically active substances were determined in the blood by ELISA.

Results and discussion. The common pathogenic processes which cause the development of osteoporotic changes in women's skeleton in pre- and postmenopausal periods were hypocalcemia, deep hypoestrogenemia, hyperparathyroidism and increased osteocalcin with a decrease of calcitonin. In subjects with osteoporosis observed hyperfosfatemia,

thyroid disturbance, progressive activation of alkaline phosphatase, and hypogonadism with hypoandrogenia and hypoprogesterinemia, increased levels of cortisol and a higher level of activity proinflammatory cytokine IL-1 β . Diagnostic criteria of osteoporotic skeletal changes were parathyroid hormone levels (above 42 pg/ml) and level of estradiol (less than 59 pmol/l) in blood; for postmenopausal women – level of osteocalcin (above 14 ng/l) and the diagnostic criteria for postmenopausal osteoporosis were blood levels of progesterone and calcitonin (respectively below 7 pg/ml and 15 nmol/l).

Conclusions. Thus, for an assessment of the general and specific pathological processes of violation of hormonal regulation calcium-phosphorus exchange needs to be defined the blood levels of the paratireoidny hormone and estradiol, in the postmenopausal period – osteocalcine level, whereas decrease in blood levels of calcitonin and progesterone testifies to existence of postmenopausal osteoporosis.

Key words: postmenopausal osteoporosis, hormonal adjusting.

Дата надходження до редакції 10.11.15 р.