

# Прогнозирование остеопоротических изменений у женщин в периоде менопаузального перехода

И.С.Захаров<sup>✉</sup>, Г.А.Ушакова, Г.И.Колпинский

ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Целью настоящего исследования стали изучение изменений минеральной плотности кости (МПК) в зависимости от показателей фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и определение пороговых значений данного гормона при формировании остеопоротических изменений у женщин в периоде менопаузального перехода. Были получены данные об обратной статистически значимой связи между ФСГ и уровнем МПК поясничных позвонков у женщин в переходном к менопаузе периоде ( $r=-0,44$ ;  $p=0,001$ ). При оценке колебаний МПК в зависимости от уровня ФСГ был определен его классификационный порог, составивший 34,7 мМЕ/мл, при котором увеличивался риск развития остеопоротических изменений, при этом отношение шансов формирования указанных нарушений в периоде менопаузального перехода составило 3,063 (1,558–6,022).

**Ключевые слова:** остеопороз, диагностика, период менопаузального перехода, фолликулостимулирующий гормон.

<sup>✉</sup>isza@mail.ru

**Для цитирования:** Захаров И.С., Ушакова Г.А., Колпинский Г.И. Прогнозирование остеопоротических изменений у женщин в периоде менопаузального перехода. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 20–23.

## Prediction of osteoporotic changes in women during the menopausal transition

I.S.Zakharov<sup>✉</sup>, G.A.Ushakova, G.I.Kolpinskiy

Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650056, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a

The aim of this study was to evaluate bone mineral density (BMD) changes depending on the performance of follicle stimulating hormone and identification thresholds of the hormone, the formation of osteoporotic changes in women during the menopausal transition. The results showed a negative correlation between the levels of follicle stimulating hormone and lumbar spine BMD in women during the menopausal transition ( $r=-0.44$ ;  $p=0.001$ ). In assessing BMD fluctuations depending on the level of follicle stimulating hormone was determined classification threshold of this hormone, amounting to 34.7 mIU/ml in which the increased risk of osteoporotic changes. The odds ratio for the formation of these disorders in menopausal transition period amounted to 3.063 (1.558–6.022).

**Key words:** osteoporosis, diagnosis, during the menopausal transition, follicle stimulating hormone.

<sup>✉</sup>isza@mail.ru

**For citation:** Zakharov I.S., Ushakova G.A., Kolpinskiy G.I. Prediction of osteoporotic changes in women during the menopausal transition. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 20–23.

Изменение гормонального статуса женщины, связанное с инволюционными возрастными процессами, влечет за собой развитие различных метаболических нарушений, одним из которых является постменопаузальный остеопороз [1]. Менопаузальные расстройства представляют системный ответ на возрастную гипоэстрогению. Остеопоротические изменения относятся к поздневременным проявлениям климактерического синдрома. В то же время известно, что снижение костной массы начинается задолго до наступления менопаузы [2]. Данная патология представляет междисциплинарную проблему, требующую взаимодействия врачей разных специальностей. Рост распространенности постменопаузального остеопороза в мире связан с рядом причин – прежде всего с увеличением продолжительности жизни и нарастанием воздействия различных негативных факторов, влияющих на костный обмен [3]. Сложность многофакторного влияния на развитие остеопоротических изменений влечет необходимость использования комплексного подхода при осуществлении диагностических мероприятий и прогнозировании.

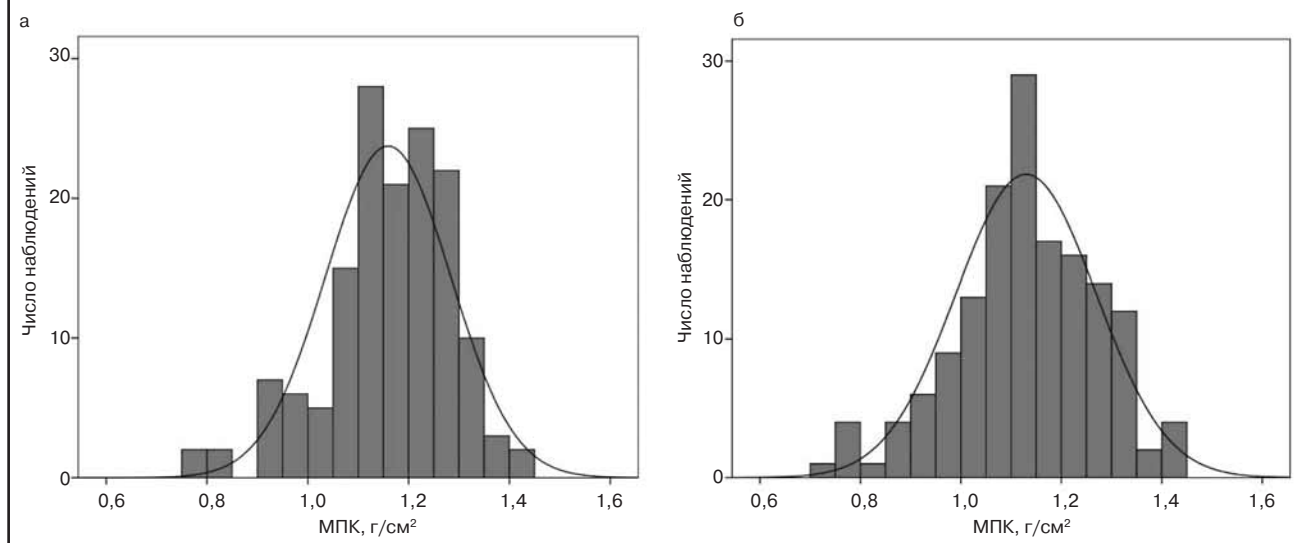
Хорошо известна ведущая роль лучевых методов в выявлении остеопороза [4], одной из основных характеристик которого является снижение минеральной плотности кости (МПК). При этом уровень костной массы в постменопаузе зависит как от пиковых значений МПК в молодом возрасте, так и от темпов ее потери в последующие возрастные интервалы. В настоящее время приоритет в диагностике имеет двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, при проведении которой полученные показатели МПК сравниваются с референтными значениями, заложенными в денситометрические системы [5, 6]. В большинстве денситометров найдено широкое

применение база данных, созданная на основе Национального обзорного исследования по здоровью и питанию (США) – NHANES III [7]. Однако оценка МПК с использованием указанных референтных значений может снижать достоверность диагностики остеопороза в других популяционных группах. В литературе представлены результаты исследований, в которых проводился сравнительный анализ популяционных показателей МПК жительниц областей Российской Федерации, отличающихся между собой по своим климатогеографическим и экологическим характеристикам [8–11]. В результате были выявлены отличительные региональные особенности возрастной динамики МПК. Кроме того, отмечены статистически значимые отличия МПК с данными NHANES III [12].

Заключение при проведении рентгеновской остеоденситометрии выполняется не на основании абсолютных значений МПК, а согласно рассчитанным Z- и T-критериям. У женщин до 50 лет применяется Z-критерий, который соответствует количеству стандартных отклонений от средних показателей МПК лиц соответствующего возраста; старше 50 лет используется T-критерий – количество стандартных отклонений от среднего показателя максимальных значений МПК молодых людей.

Необходимо отметить, что NHANES III не принимает во внимание особенностей периода менопаузального перехода у женщин в возрасте до 50 лет. Учитывая, что показатели МПК имеют тесную связь с уровнем эстрогенов, при использовании референтных данных МПК необходимо учитывать состояние гормонального профиля на момент исследования. Представляет интерес тот факт, что согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии (ISCD, 2013) считается возможным с целью диагностики остеопоротических изменений у жен-

Рис. 1. Гистограммы распределения МПК поясничных позвонков: а – у женщин 40–44 лет; б – у женщин 45–49 лет.



пациенток менопаузального перехода до 50-летнего возраста использовать Т-критерий (вместо Z-критерия) [13]. В то же время в рекомендациях ISCD отсутствуют четкие характеристики выбора того или иного критерия. В связи с этим возникает вероятность расхождений в интерпретации результатов из-за отличий порогов оценки.

Ключевым маркером, характеризующим угасание эстрогенпродуцирующей функции яичников, является фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Существуют публикации, показывающие зависимость МПК от уровня ФСГ [14]. По результатам симпозиума рабочей группы по изучению этапов старения репродуктивной системы STRAW+10 концентрация ФСГ, превышающая 25 мМЕ/л, характерна для периода менопаузального перехода [15]. В то же время отсутствуют публикации, описывающие границы данного гормона, ассоциирующиеся с возникновением остеопении и остеопороза.

В связи с этим была определена цель настоящего исследования – изучить изменения МПК в зависимости от показателей ФСГ и определить пороговые значения данного гормона при формировании остеопоротических изменений у женщин в периоде менопаузального перехода.

## Материал и методы

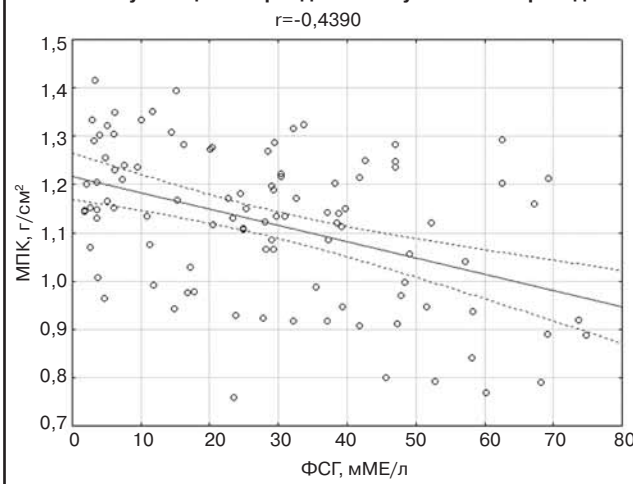
В представленное исследование были включены женщины, находящиеся в периоде менопаузального перехода ( $n=301$ ).

Критерии включения: возраст 40–49 лет, период перехода в менопаузу, согласие на проведение исследования. Критерии исключения: заболевания и прием лекарственных препаратов, приводящих к формированию вторичного остеопороза, прием гормональной контрацепции, препаратов менопаузальной гормональной терапии, отказ от исследования.

Рентгеновская остеоденситометрия выполнялась костным денситометром Lunar DPX NT (GE Healthcare). Зонами интереса были I–IV поясничные позвонки. Оценка ФСГ осуществлялась на анализаторе IMMULITE 2000 методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (сэндвич).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ StatSoft Statistica 6.1 и IBM SPSS Statistics 21. При оценке нормальности распределения показателей применялся критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При наличии нормального распределения выборки количественные показатели описывались с использованием средних арифметических значений и их стандартных отклонений. Связь

Рис. 2. Корреляция показателей ФСГ и МПК поясничных позвонков у женщин в периоде менопаузального перехода.



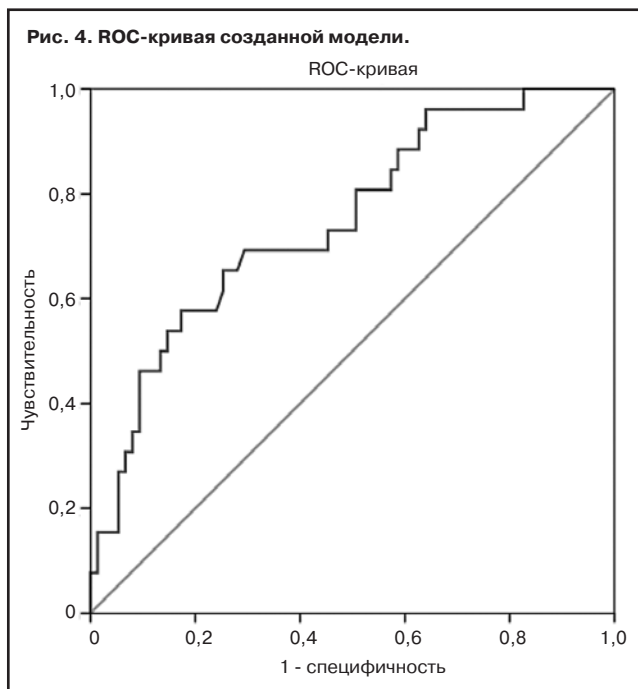
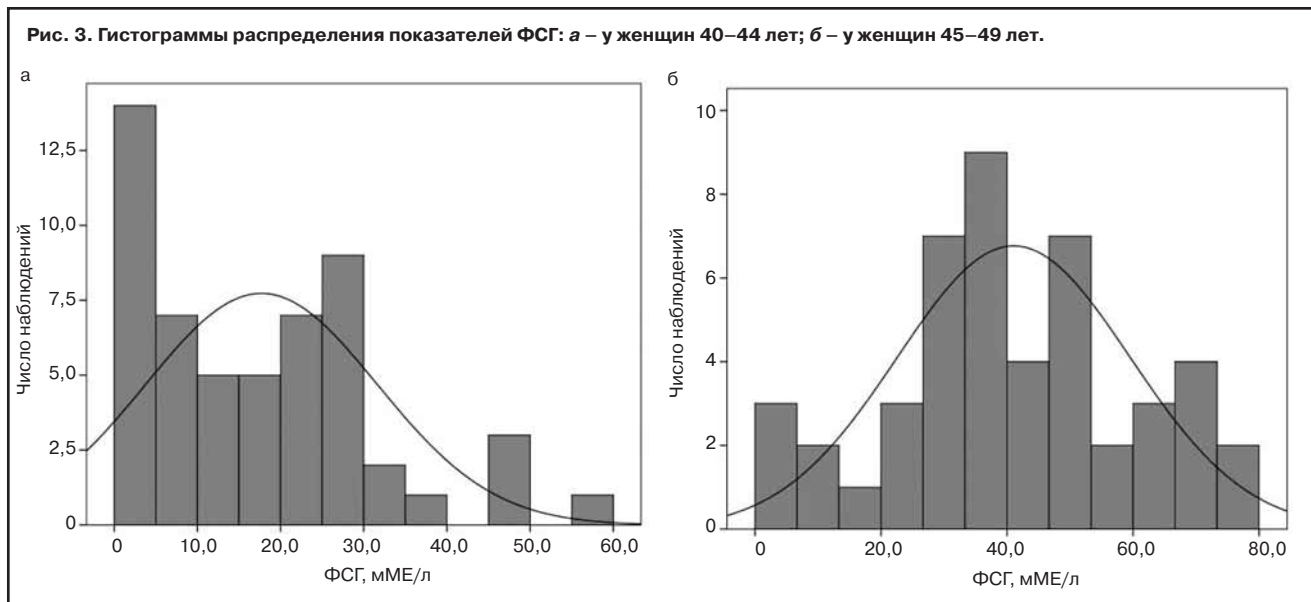
между показателями оценивалась на основании коэффициента корреляции Пирсона.

Для проверки статистической значимости различий количественных признаков при отсутствии нормального распределения применялся непараметрический Н-критерий Краскела–Уоллиса. С целью изучения зависимости МПК от показателей ФСГ у женщин в периоде перехода в менопаузу был выбран метод бинарной логистической регрессии с последующим проведением ROC-анализа.

## Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин, вошедших в исследование, составил  $44,5 \pm 3,2$  года. Обследованные были стандартизованы по антропометрическим показателям. При изучении индекса массы тела у лиц разных возрастных групп не было выявлено статистически значимых различий. Критерий Краскела–Уоллиса (H) составил 4,1 ( $p=0,9$ );  $\chi^2=6,7$  ( $p=0,6$ ).

В изучаемой выборке проведена оценка динамики МПК в зависимости от возраста. Заслуживает внимания отсутствие равномерности возрастного распределения МПК поясничных позвонков у женщин 40–49 лет. При относительно стабильных значениях МПК в период 40–44 лет в возрастном интервале 45–49 лет возникает выраженное снижение костной массы. Критерий Краскела–Уоллиса (H) составил 20,6 ( $p=0,01$ );  $\chi^2=21,1$  ( $p=0,01$ ). Полученные данные являются свидетельством статистически значимых



колебаний МПК у женщин в периоде менопаузального перехода.

Уровень МПК в интервале 40–44 лет был близок к показателям 30–39-летних женщин, составляя  $1,159 \pm 0,124$  г/см<sup>2</sup>. В то же время у женщин 45–49 лет средний показатель МПК поясничных позвонков был равен  $1,129 \pm 0,139$  г/см<sup>2</sup>, приближаясь к уровню МПК лиц возрастной группы 50–54 лет (рис. 1).

Оценка связи между ФСГ и уровнем МПК поясничных позвонков у женщин в периоде перехода в менопаузу в возрасте 40–49 лет определила статистически значимую отрицательную корреляцию ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,001$ ); рис. 2.

При изучении показателей ФСГ у лиц 40–44 лет средняя величина данного гормона составила  $17,7 \pm 13,9$  мМЕ/мл, у женщин 45–49-летнего возраста –  $41,0 \pm 18,4$  мМЕ/мл ( $p = 0,001$ ); рис. 3. Рост ФСГ является свидетельством вхождения женщины в переходный к менопаузе период.

При оценке колебаний МПК в зависимости от уровня ФСГ у женщин в периоде менопаузального перехода границей бинарной классификации был выбран показатель минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков, соответствующий начальным проявлениям ос-

теопении (Т-критерий – 1). При проведении статистической обработки определен оптимальный классификационный порог ФСГ (cut-off value), равный 34,7 мМЕ/мл. Площадь под ROC-кривой составила 0,747 (0,638–0,856), что свидетельствует об удовлетворительном качестве созданной модели (рис. 4).

При оценке отношения шансов развития остеопении и остеопороза у женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода, при показателях ФСГ, превышающих уровень 34,7 мМЕ/мл, была получена величина 3,063 (1,558–6,022).

#### Заключение

Таким образом, женщины до 50 лет, находящиеся в переходном к менопаузе периоде, с показателями  $ФСГ > 34,7$  мМЕ/мл имеют статистически значимо более высокий риск формирования остеопении и остеопороза. Учитывая, что МПК у женщин позднего периода менопаузального перехода близка к уровню МПК лиц, находящихся в постменопаузе, при значениях ФСГ, превышающих пороговые, целесообразно использовать Т-критерий, как и у лиц постменопаузального периода. Это позволит сохранить преемственность в оценке результатов остеоденситометрии у женщин после 50-летнего возраста.

#### Литература/References

1. Медицина климактерия. Под ред. В.П.Сметник. Ярославль: Литера, 2006. / *Meditsina klimakteriia*. Pod red. V.P.Smetnik. Iaroslavl: Litera, 2006. [in Russian]
2. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И.Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. / *Rukovodstvo po osteoporozu*. Pod red. L.I.Benevolenskoj. M.: BINOM. Laboratorija znani, 2003. [in Russian]
3. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013; 8: 136.
4. Захаров И.С. Особенности костной денситометрии у женщин в постменопаузальном периоде. *Мед. радиология и радиационная безопасность*. 2015; 60 (2): 56–9. / *Zakharov I.S. Osobennosti kostnoi densitometrii u zhenshchin v postmenopauzal'nom periode*. *Med. radiologija i radiatsionnaia bezopasnost'*. 2015; 60 (2): 56–9. [in Russian]
5. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. О.М.Лесняк, Л.И.Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie*. Pod red. O.M.Lesniak, L.I.Benevolenskoj. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
6. Колпинский Г.И., Захаров И.С. Диагностика и прогнозирование постменопаузального остеопороза. Кемерово, 2015. / *Kolpinski G.I., Zakharov I.S. Diagnostika i prognozirovanie postmenopauzal'nogo osteoporoz*. Kemerovo, 2015. [in Russian]

7. Lumbar spine and proximal femur bone mineral density, bone mineral content, and bone area: United States, 2005–2008. Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). DHHS Publication (PHS) 2012–1601, Series 11, №251.
8. Кривова А.В. Оптимизация диагностики остеопороза и профилактики низкоэнергетических переломов на региональном уровне (Тверская область). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. / Krivova A.V. Optimizatsiia diagnostiki osteoporozia i profilaktiki nizkoenergeticheskikh perelomov na regional'nom urovne (Tverskaia oblast'). Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2012. [in Russian]
9. Фаламеева О.В. Научные основы профилактики остеопороза в детском, подростковом и юношеском возрасте на популяционном уровне. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2008. / Falameeva O.V. Nauchnye osnovy profilaktiki osteoporozia v detskom, podrostkovom i iunosheskom vozraste na populatsionnom urovne. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Novosibirsk, 2008. [in Russian]
10. Шевцов В.И., Свешников А.А., Овчинников Е.Н. и др. Возрастные изменения минеральной плотности костей скелета. Гений ортопедии. 2004; 1: 129–37. / Shevtsov V.I., Sveshnikov A.A., Ovchinnikov E.N. i dr. Vozrastnye izmeneniia mineral'noi plotnosti kostei skeleta. Genii ortopedii. 2004; 1: 129–37. [in Russian]
11. Зельский И.А. Показатели минеральной плотности костной ткани у жителей Екатеринбурга и Свердловской области. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2006. / Zel'skii I.A. Pokazateli mineral'noi plotnosti kostnoi tkani u zhitelei Ekaterinburga i Sverdlovskoi oblasti. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ekaterinburg, 2006. [in Russian]
12. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А. Референтные показатели двухмерной минеральной плотности кости поясничных позвонков для жительниц Кузбасса. Политравма. 2014; 3: 63–8. / Zakharov I.S., Kolpinskii G.I., Ushakova G.A. Referentnye pokazateli dvukhmernoi mineral'noi plotnosti kosti poiasnichnykh pozvonkov dlia zhitel'nits Kuzbassa. Politravma. 2014; 3: 63–8. [in Russian]
13. These are the Official Positions of the ISCD as updated in 2013. Available at: <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult> (accessed April 24, 2014).
14. Wu XY, Yu SJ, Zhang H et al. Early bone mineral density decrease is associated with FSH and LH, not estrogen. Clin Chim Acta 2013; 415: 69–73.
15. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Climacteric 2012; 15 (2): 105–14.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Захаров Игорь Сергеевич** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: isza@mail.ru

**Ушакова Галина Александровна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО КемГМУ

**Колпинский Глеб Иванович** – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО КемГМУ