

УДК618.1-0.89.87-06:616.71-007.234

**ОСОБЕННОСТИ КОСТНОЙ РЕЗОРБЦИИ У ЖЕНЩИН
В СОСТОЯНИИ ПОСТОВАРИОЭКТОМИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

Л.В. Покуль

*Отделение оперативной гинекологии Краснодарского краевого клинического
онкологического диспансера, Краснодар, Россия
(350000, Россия, г. Краснодар, Димитрова, 146) liliana_v_p@mail.ru*

Рассмотрена проблема изменения минеральной плотности кости по данным денситометрии и маркеров резорбции, формирования кости и стероидных гормонов крови у пациенток в состоянии постовариоэктомии, отягощенных раком тела и шейки матки после проведенного этиопатогенетического лечения, включавшего тотальную гистерэктомию, сочетанную лучевую терапию и полихимиотерапию (СЧЛ, ПХТ). Проведено сравнение с группой женщин в состоянии постовариоэктомиического синдрома, развившегося после хирургического лечения по поводу доброкачественных заболеваний внутренних гениталий. Обосновывается патогенетическая роль постовариоэктомиического синдрома в развитии костных нарушений у женщин после тотальной гистерэктомии и специальных методов лечения (СЧЛ, ПХТ).

Ключевые слова: постовариоэктомиический синдром, остеопороз, остеопения, сочетанная лучевая терапия (СЧЛ), полихимиотерапия (ПХТ), тотальная гистерэктомия, денситометрия, маркеры формирования и резорбции кости.

Остеопороз (ОП) – самое распространенное метаболическое заболевание костной системы. Он характеризуется прогрессирующим снижением костной массы в единице объема, нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к повышению хрупкости костей и увеличению риска переломов от минимальной травмы [1,2,7,9].

Цель исследования

Изучение состояния костной ткани у женщин, отягощенных раком тела и шейки матки в состоянии постовариоэктомии.

Материалы и методы

В работе представлены результаты клинического наблюдения и клинико-инструментального обследования за период с 2006 по 2008 гг. 140 женщин в состоянии тотальной овариоэктомии и медикаментозной супрессии яичников на базе онкологического отделения №10 Краснодарского клинического онкологического диспансера. Из них в основную группу (n=87) вошли пациентки, получившие этиопатогенетическое лечение основной патологии в объеме лапаротомии, лучевой

сочетанной терапии, полихимиотерапии; в свою очередь, группа была подразделена на подгруппы по видам проведенного лечения онкопатологий: I«а» (n=31), I«в» (n=27), I«с» (n=29). Критериями включения явились информационное согласие женщины, наличие тотальной овариоэктомии и медикаментозной супрессии яичников различного генеза, репродуктивный возраст женщины. В контрольную группу вошли пациентки с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий (n=53) в состоянии хирургической менопаузы. Критериями исключения из исследования явились наследственные, аутоиммунные заболевания, заболевания органов пищеварения, почек, крови. Исключалось прогрессирование онкозаболевания и наличие метастазов злокачественных опухолей. Клинико-морфологическая характеристика каждой группы включала возраст, временной интервал наступления постовариоэктомиического синдрома (от 6 мес. до 1 года), индекс массы тела² (кг/м²) [12], спектр экстрагенитальной патологии, нозологическую форму онкозаболевания,

вид проведенного специального лечения. Изучение уровня стероидных гормонов (эстрадиол, прогестерон), полипептидных гормонов (паратгормон, кальцитонин), гормонов гипофиза, костных белков (остеокальцин) проводилось с помощью иммуноферментного анализа при использовании наборов «Ebot», США и «Labsystem» (Финляндия). Результаты регистрировались при помощи спектрофотометра «Multiscan». Материалом для исследования служила сыворотка венозной крови пациенток. Изучение минеральной плотности кости проводилось по средствам двухэнергетической рентгенологической денситометрией (DXA – dual-energy X-ray absorptiometry) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости аппаратом «HOLOGIC» на основании показателей минеральной плотности кости (МПК): Т и Z-критериев [11]. Статистическая обработка и архивация полученных результатов выполнены с использованием программы STATISTICA 6,0 и Excel.

Результаты

Возраст больных соответствовал репродуктивному и составил от 24 до 45 лет. Выявлено, что средний возраст пациенток основной группы достоверно ниже среднего возраста женщин, составивших контрольную группу (при $t=12,04$ $p<0,001$). Анализ менструальной и репродуктивной функции показал отсутствие различий между исследуемыми группами. Не установлены достоверные различия между группами по параметру индекса массы тела, в среднем он находился в обеих выборках в диапазоне 27,43 ($\sigma=9,29$). При сравнении гинекологического анамнеза выявлен факт более частой встречаемости заболеваний шейки матки (патологическая эктопия) в основной группе, что не подтверждено на статистически достоверном уровне ($p<0,07$) и интерпретируется нами как тенденция. Хронические заболевания придатков и матки, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, дисфункции яичников, ПСКЯ по степени выраженности в наблюдаемых группах пациенток также не имеют значимых различий (во всех сравнениях $p>0,05$). Достоверно более

выраженное снижение минеральной плотности кости в форме остеопороза и остеопении по результатам Т- и Z-критериев наблюдалось в подгруппах I«b» и I«с». Средние показатели Т- и Z-критериев в подгруппе I «а» составили $-1,6\pm 0,193$ и $-1,34\pm 0,136$ соответственно. При этом очевидно преобладание показателей, соответствующих остеопении: в среднем диагностические данные у 24 человек (77,4%) по Т-критерию равны $-1,98$ ($\sigma=0,135$), а по Z-критерию $-1,48$ ($\sigma=0,373$). В подгруппах I«b» и I«с» полученные результаты дают основание констатировать достоверно более выраженное снижение минеральной плотности кости: средний показатель Т-критерия в подгруппе «b» составил $-2,35\pm 0,121$, а Z-критерия $-1,84\pm 0,204$, при очевидном преобладании показателей, соответствующих остеопорозу: в среднем диагностические данные у 17 человек (62,9%) по Т-критерию равны $-2,84$ ($\sigma=0,199$), а по Z-критерию $-2,46$ ($\sigma=0,191$). В подгруппе I«с» аналогичные показатели отражены в данных: Т-критерий равен $-2,24\pm 0,189$; Z-критерий $-1,88\pm 0,134$. Тяжелый остеопороз имеют 17 пациенток (58,6%), средние показатели в этой части выборки: Т-критерий $-2,85\pm 0,191$; Z-критерий $-2,39\pm 0,101$. В контрольной группе II Т-критерий $-0,72\pm 0,188$; Z-критерий $-0,68\pm 0,184$. Статистическое сравнение, проведенное с применением параметрического критерия Стьюдента, подтверждает наличие значимых различий в выраженности анализируемого признака: в подгруппах I«b» и I«с» достоверно более низкие значения обоих критериев. В целом по совокупности данных в группе I преобладают показатели остеопороза и остеопении по сравнению с контрольной группой II ($p\leq 0,001$). Применение многофункционального критерия углового преобразования Фишера (ϕ^*) показало, что в подгруппах I«b» и I«с» значительно больше пациенток с остеопорозом, чем в подгруппе I«а», а в подгруппе I«а» достоверно большая доля пациенток с состоянием остеопении ($\phi^*=5,69$, $\phi^*_{\text{эмп.}} > \phi^*_{\text{кр.}}$; 2,93, т.е. $p\leq 0,001$ соответственно). Не выявлено значимых различий в показателях маркеров резорбции и костного формирования

между исследуемыми подгруппами: в подгруппе I«а» уровень остеокальцина (нг/мл) находился в пределах $25,37 \pm 1,2$, в подгруппе I«в» – $25,37 \pm 1,2$, в подгруппе I«с» – $26,66 \pm 1,31$. В группе II – $25,37 \pm 0,85$ Уровень β cross laps (нг/мл) обнаруживался на уровне: в подгруппе I «а» $0,559 \pm 0,042$, в подгруппе I «в» $0,559 \pm 0,042$, в подгруппе I «с» $-0,456 \pm 0,040$. В группе II $-0,184 \pm 0,013$ соответственно. Проведенный корреляционный анализ также не обнаружил связи между показателями МПК и сыворотки крови. Так, в подгруппе I«а» показатель линейной корреляции (r) «Т-критерий» – «остеокальцин» равен $0,190$ ($p > 0,05$); в подгруппах I«в» I«с» – соответственно $0,312$ ($p > 0,05$) и $0,100$ ($p > 0,05$). Корреляционная связь умеренной плотности в подгруппе I«b» ($r=0,312$) обусловлена наличием в трех случаях взаимосвязи превышающих норму показателей остеокальцина и низких показателей Т-критерия, что рассматривается как случайность, а не закономерность, в силу эпизодичной выраженности. Показатели паратгормона сыворотки крови в подгруппах I«а», I«в» и I«с» также не имеют значимых корреляционных связей с критерием Т ($r=-0,80$; $-0,180$; $-0,198$ соответственно). Аналогично констатируется в анализе показателей Т-критерия и кальцитонина (в сравнениях по подгруппам $r=-0,409$; $0,171$; $0,089$ соответственно). В подгруппах I«а», I«в» и I«с» отмечается наличие высоко достоверной отрицательной корреляционной связи между низкими значениями критериев Т и Z, демонстрирующими изменение минеральной плотности кости в пользу остеопении и остеопороза, и повышенными диагностическими показателями сывороточных маркеров костной резорбции β -cross laps. По Т-критерию: в подгруппе I «а» $r=-0,664$, $t=3,51$ $p < 0,002$; в подгруппе I «в» $r=-0,659$, $t=3,22$, $p < 0,01$; в подгруппе I«с» $r=-0,685$, $t=3,48$, $p < 0,002$. По Z –критерию: в подгруппе I«а» $r=-0,585$, $t=3,09$, $p < 0,01$; в подгруппе I«в» $r=-0,761$, $t=3,73$ $p < 0,001$; в подгруппе I«с» $r=-0,602$, $t=3,06$, $p < 0,01$.

Обсуждение

По данным ВОЗ, по значимости проблемы остеопороз занимает среди неинфекционных заболеваний четвертое ме-

сто после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарного диабета [4,13]. Это объясняется его широкой распространенностью, многофакторной природой, частотой инвалидизации, [5]. Причиняя немалые страдания, ОП нередко приводит к летальному исходу, превращаясь в чрезвычайно важную социально-экономическую проблему [3]. По мнению ряда исследователей, это заболевание, особенно в развитых странах, приобрело характер «безмолвной эпидемии» [6, 13]. Являясь поздним симптомом климактерического синдрома, ОП у пациенток в состоянии постовариоэктомии развивается на первом году после удаления яичников [1, 10]. Стоит отдельно уделить внимание остеопорозу у женщин с онкозаболеваниями тела и шейки матки в состоянии хирургической или медикаментозной менопаузы. Данная категория женщин более уязвима с позиций сниженного иммунитета, срыва адаптационных механизмов гомеостаза организма, дисбаланса в вегетативной нервной системе. Большая часть пациенток получает агрессивные методы лечения – сочетанную лучевую и химиотерапию, что усугубляет отрицательное проявление постовариоэктомиического синдрома и является детерминантой развития сложных симптомокомплексов, одним из которых является остеопороз. В подгруппе женщин, пролеченных только оперативным путем, в течение года после операции диагностируется остеопения, тогда как в подгруппе женщин с комбинированными или комплексными методами терапии (СЛТ + ПХТ) показатели минеральной плотности кости находятся в границах, соответствующих остеопорозу. В контрольной группе не выявлено четких тенденций к развитию ОП на первом году после проведенной овариоэктомии. По нашему мнению, развитие ОП в подгруппах I«в» и I«с» объясняется агрессивным воздействием на костную ткань лучевых и химиотерапевтических методов лечения. Под влиянием ПХТ происходит нарушение кислотно-щелочного равновесия, зачастую данные сдвиги становятся хроническими или затяжными. Основываясь на данных литературы, в которых описано

патогенетическое влияние «хронического ацидоза» на развитие ОП [2], стоит предположить, что в нашем исследовании изменение РН равновесия реологии крови, возникшие под влиянием ПХТ, явилось предрасполагающим фактором в развитии остеопороза. Однако данное предположение требует дальнейшего детального изучения. В исследуемой подгруппе I«а», по нашему мнению, снижение МПК до показателей остеопении у части пациенток объясняется наличием основного заболевания (рак тела или шейки матки), что является предиктором снижения иммунологического статуса женщины как одного из факторов изменения костного формирования и резорбции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алиханова З.М. Патофизиология системных нарушений у женщин репродуктивного возраста после тотальной овариэктомии // Акушерство и гинекология. – 1996. – №1. – С. 11 – 14.
2. Бутовская О.Н., Радзинский В.Е. Опыт применения препарата Дивегель у женщин позднего возраста с хирургической менопаузой // Проблемы репродукции. – 2006. – Т.12. – № 6. – С. 81 – 83.
3. Быстрова М.М., Бриттов А.Н., Горбунов В.М. [и др.]. ЗГТ у женщин с артериальной гипертонией в пери- и постменопаузе: гемодинамические эффекты // Терапевт. архив. – 2001. – Т.73. – № 10. С. 33 – 38.
4. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. – М., 1999. – 312 с.

5. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. – М., 2001. – С. 404 – 495.

6. Макаров О.В. Функциональное состояние яичников и метаболические изменения у женщин репродуктивного возраста после гистерэктомии // Российский медицинский журнал. – 1998. – №6. – С. 26 – 29.

7. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Баркова Т.В. Эпидемиологическая характеристика переломов конечностей в популяционной выборке лиц старше 50 лет и старше // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – №2. – С. 2 – 6.

8. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации [Текст] / под. ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2009. – 274 с.

9. Сметник В.П. Медицина Климактерия. – М., 2006. – С. 656 – 686.

10. Юренева С.В. Синдром постовариоэктомии // Materia Medica. – 1999. – №2 (22). – С. 3 – 10.

11. Bonnick Sydney Lou. Monitoring changes in bone density // Women's Health. – 2008. – Vol. 4. – № 1. – P. 89 – 97.

12. Caro J.F. Leptin: from 1958 to present // Canadian Journal of Diabetes Care. – 1998. – Vol.22. – P. 18 – 23.

13. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy // JAMA. – 2000. – Vol. 287. – P. 85 – 95.

FEATURES OSTEOAL RESORPTION AT WOMEN IN A STATE OF A POSTOVARIECTOMY OF A VARIOUS GENESIS

L.V. Pokul

Department of operative gynecology of the Krasnodar regional clinical oncological clinic Krasnodar, Russia (350000, Russia, Krasnodar, Dimitrov st., 14b) liliana_v_p@mail.ru

In this article clinical indexes of the dynamics of mineral bone density according to both densitometry and marker of resorption as well as bone formation and steroid blood hormones in patients in postovarioectomy are analysed. These patients state was complicated by cancer of the corpus and colli uterus after etiopathogenetic treatment including total husterectomy, radiation therapy and polychemotherapy. According the results of the comparative analysis in patients with postovarioectomic syndrome developed after surgical treatment for benign internal

genitalia diseases we may make the conclusion on pathogenetic role of postovarioectomic syndrome in the development of bone disturbances in female patients which underwent total hysterectomy and special therapy.

Key words: postovarioectomic syndrome, osteoporosis, osteopenia, radiation therapy, polychemotherapy, total hysterectomy, densitometry, markers resorption of bone.