
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ОТЯГОЩЕННЫХ РАКОМ ТЕЛА И ШЕЙКИ МАТКИ, В СОСТОЯНИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ

Л.В. Покуль

Отделение оперативной гинекологии
Краснодарский краевой клинический онкологический диспансер
Димитрова, 46, Краснодар, Россия, 350000

И.Д. Евтушенко

Кафедра акушерства и гинекологии
Сибирский государственный медицинский университет
Московский тракт, 2, Томск, Россия, 634050

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.

Актуальной проблемой врачей гинекологов остается неуклонный рост частоты проявления остеопороза у женщин. Являясь системным метаболическим заболеванием скелета, остеопороз становится причиной множественных переломов, нарушения трудоспособности пациентов. Клинические проявления остеопороза у женщин в состоянии постовариоэктомиического синдрома характеризуются полиморфизмом симптомокомплекса, поскольку данная когорта женщин более подвержена срыву адаптационных механизмов гомеостаза организма. Особого внимания заслуживают пациенты с онкозаболеваниями внутренних гениталий, в частности рака тела и шейки матки. Своевременное распознавание и выбор адекватных лечебных программ приобретают в подобных клинических ситуациях особое значение.

Цель исследования. Изучить клинко-патогенетические особенности остеопороза у женщин в состоянии постовариоэктомии, отягощенных онкозаболеваниями внутренних гениталий.

Материалы и методы. В соответствии с целью исследования в работе представлены результаты клинического наблюдения и клинко-инструментального обследования 140 женщин Краснодарского края, Республики Адыгея с постова-

риэктомическим синдромом. Из них в основную группу ($n = 87$) вошли пациентки, получившие этиопатогенетическое лечение рака тела и шейки матки в объеме лапаротомии, лучевой терапии, полихимиотерапии. Критериями включения явились информированное согласие женщины, наличие постовариоэктомии различного генеза. Для детализации полученных результатов и изучения особенностей проявления остеопороза все пациентки были разделены на три подгруппы: I«а» ($n = 31$), I«в» ($n = 27$), I«с» ($n = 29$). Соответственно, в подгруппу I«а» ($n = 31$) вошли женщины с диагнозом рак тела и шейки матки, пролеченные только оперативным путем в объеме простой и расширенной пангистерэктомии. Подгруппу I«в» ($n = 27$) составили пациентки, лечение которым проведено по схеме комбинированной или комплексной терапии, включающей хирургический этап в виде тотальной гистерэктомии (простой и расширенной) и специальных методов — сочетанной лучевой и полихимиотерапии. Подгруппа I«с» ($n = 29$) состояла из пациенток, пролеченных только лучевой терапией в сопровождении МХТ. В контрольную группу II вошли пациентки с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий ($n = 53$), в состоянии хирургической менопаузы.

Критериями исключения из исследования явились наследственные, ауто-иммунные патологии; заболевания органов пищеварения, почек, крови. Прогрессирование процесса и наличие метастатических злокачественных опухолей.

Клинико-морфологическая характеристика каждой группы включала возраст, временной интервал наступления ПОЭС (соответствовал от 6 мес. до 1 года), индекс массы тела² ($\text{кг}/\text{м}^2$), 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 твердофазного (гетерогенного) иммуноферментного анализа наборами «Ebot», США и «Labsystem» (Финляндия).

Результаты регистрировались при помощи спектрофотометра «Multiscan». Материалом для исследования служила сыворотка венозной крови пациенток. Ионизированный кальций оценивался биохимическим методом с помощью соответствующих диагностических наборов («Olympus», Япония), на основании метода измерения потенциала, создаваемого ионами кальция при их взаимодействии с ионселективными электродами. Изучение минеральной плотности кости проводилось по средствам двухэнергетической рентгенологической денситометрией (DXA — dual-energy X-ray absorbtionometry) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости аппаратом «HOLOGIC» [10]. Определение остеопороза разработано ВОЗ для женщин европеоидной расы и основано на показателях минеральной плотности кости (МПК) в любой точке по Т-критерию. Международным обществом по клинической денситометрии в 2007 году предложена новая интерпретация результатов по T и Z критериям. На основании рекомендаций унифицированной нормативной базы Национального обзорного исследования по здоровью и питанию III (NHANES III) и ВОЗ международный ре-

фересный стандарт диагностики остеопороза составляет 2,5 SD и ниже по T-критерию МПК; 2,0 SD по Z-критерию. Критерий Z в нашем исследовании был использован на основании нормативной базы, предполагающей его изучение у женщин моложе 50 лет [5, 8]. 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. Средний возраст наступления менархе соответствовал норме и находился в диапазоне от 12 до 15 лет. Не установлены достоверные различия между группами по параметру индекса массы тела, в среднем он находился в обеих выборках в диапазоне 27,43 ($\sigma = 9,29$). Столь высокий показатель дисперсии обусловлен наличием в выборках испытуемых женщин с выраженным ожирением (показатель индекса массы тела у трети пациенток выше 30). Не выявлено достоверных различий в показателях репродуктивной функции. При сравнении гинекологического анамнеза между группами выявлен факт более частой встречаемости показателя заболеваемости шейки матки (патологическая эктопия) в основной группе, что не подтверждено на статистически достоверном уровне ($p < 0,07$) и интерпретируется нами как тенденция. Показатели денситометрии, маркеров резорбции и формирования кости представлены в таблицах 1; 2; 3. Достоверно более выраженное снижение минеральной плотности кости в форме остеопороза и остеопении по результатам T- и Z-критериев наблюдалось в подгруппах I«b» и I«с». Средние показатели T- и Z-критериев в подгруппе «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 чел. (77,4%) по T-критерию равны $-1,98$ ($\sigma = 0,135$), а по Z-критерию $-1,48$ ($\sigma = 0,373$).

Таблица 1

Показатели маркеров формирования и резорбции кости в обследуемых группах

Группа	Иммунологические показатели сыворотки крови ($M \pm m$)			
	остеокальцин, нг/мл	паратгормон, пг/мл	вross laps, нг/мл	кальцитонин, пмоль/л
Группа I:				
подгруппа «а»	$25,37 \pm 1,2$	$36,85 \pm 3,23$	$0,559 \pm 0,042$	$1,79 \pm 0,213$
подгруппа «в»	$25,37 \pm 1,2$	$36,85 \pm 3,23$	$0,559 \pm 0,042$	$1,79 \pm 0,213$
подгруппа «с»	$26,66 \pm 1,31$	$39,14 \pm 3,19$	$0,456 \pm 0,040$	$1,85 \pm 0,208$
Группа I (вся)	$25,8 \pm 1,24$	$37,61 \pm 3,22$	$0,525 \pm 0,041^*$	$1,81 \pm 0,211$
Группа II	$25,37 \pm 0,85$	$32,08 \pm 1,85$	$0,184 \pm 0,013$	$2,01 \pm 0,127$

Примечание: достоверность различий по сравнению с группой II: Статистическая значимость: «*» — при $p < 0,001$, t-критерий Стьюдента.

Таблица 2

Выраженность снижения минеральной плотности кости в исследуемых выборках
(абс. / %)

Группы	Показатели снижения минеральной плотности кости по нозологиям, (абс. / %)			
	остеопороз	остеопения	норма	в целом снижение МПК
Группа I				
подгруппа «а»	2 / 6,4	24 / 77,4	5 / 16,2	26 / 83,9
подгруппа «в»	17 / 62,9*	8 / 29,6*	2 / 7,5	25 / 92,6
подгруппа «с»	17 / 58,6*	8 / 27,6*	4 / 13,8	25 / 86,2
Группа II	3 / 5,7	8 / 15,1	42 / 79,2	11 / 20,8

Примечание: достоверность различий по сравнению с подгруппой «а»: Статистическая значимость: «*» — при $p < 0,001$, χ^2 — критерий Фишера.

В подгруппах I«в» и I«с» полученные результаты дают основание констатировать достоверно более выраженное снижение минеральной плотности кости: средний показатель T-критерия в подгруппе I«в» 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 чел. (62,9%) по T-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: T-критерий равен $-2,24 \pm 0,189$; Z-критерий — $-1,88 \pm 0,134$. Выраженный остеопороз имеют 17 пациентов (58,6%), средние показатели в этой части выборки: T-критерий — $-2,85 \pm 0,191$; Z-критерий — $-2,39 \pm 0,101$. В контрольной группе T-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«в» и I«с» достоверно более низкие значения обоих критериев (табл. 3). 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«в» и I«с» значительно больше пациентов с остеопорозом, чем в подгруппе I«а», а в подгруппе I«а» достоверно большая доля пациентов с состоянием остеопении ($\phi^* = 5,69$, $\phi^*_{\text{эмп.}} > \phi^*_{\text{кр.}}$; 2,93, т.е. $p \leq 0,001$ соответственно) (см. табл. 2). Не выявлено значимых различий в показателях маркеров резорбции и костного формирования между исследуемыми подгруппами. Проведенный корреляционный анализ также не обнаружил связи между показателями МПК и сыворотки крови. Так, в подгруппе I«а» показатель линейной корреляции (r) «T-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«в» ($r = 0,312$) обусловлена наличием в 3 случаях взаимосвязи превышающих норму показателей остеокальцина и низких показателей T-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 T ($r = -0,80$; $-0,180$; $-0,198$ соответственно). Аналогично констатируется в анализе показателей T-критерия и каль-

цитонина (в сравнениях по подгруппам $r = -0,409; 0,171; 0,089$ соответственно). Данные лабораторных исследований ионизированного кальция и креатинина также не имеют в средних показателях различий между исследуемыми группами. В подгруппах I«a», I«b» и I«c» отмечается наличие высоко достоверной отрицательной корреляционной связи между низкими значениями критериев T и Z, демонстрирующими изменение минеральной плотности кости в пользу остеопении и остеопороза, и повышенными диагностическими показателями сывороточных маркеров костной резорбции β -cross laps, рефересные значения которых достоверно отличались от нормальных показателей (см. табл. 3).

Таблица 3

Корреляционная матрица показателей T, Z-критериев и β cross laps в подгруппах «a», «b» и «c»

Подгруппа	T-критерий — β cross laps			Z-критерий — β cross laps		
	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>p</i> <	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>p</i> <
I«a»	-0,664	3,51	0,002	-0,585	3,09	0,01
I«b»	-0,659	3,22	0,01	-0,761	3,73	0,001
I«c»	-0,685	3,48	0,002	-0,602	3,06	0,01

Стоит отметить проявившуюся связь между показателями МПК, периферического сывороточного эстрадиола и индексом массы тела. Установлено, что остеопороз и остеопения диагностировались в группах женщин с индексом массы тела ниже 19,0 и низкими значениями эстрадиола в границах от 7,0 до 37,0 пмоль/л. Вместе с тем пациентки с высоким индексом массы тела ($\text{ИМТ} \geq 30$) имели несвойственные для хирургической менопаузы показатели сывороточного эстрадиола в пределах 130—140 пмоль/л. В группе I пациентов с показателем эстрадиола выше 100 пмоль/л (12 чел. / 13,8%) средний показатель равен $134,5 \pm 2,88$. В контрольной группе «B» (6 чел. / 11,3%) аналогичный показатель составил $134,5 \pm 1,94$. Данная подвыборка пациенток во всех группах имела нормальные показатели МПК, несмотря на длительность абсолютной гипоэстрагении больше года. С нашей точки зрения обнаруженный факт требует дальнейшего исследования с позиций внегонадной ароматизации андрогенов в жировой ткани. При этом у пациенток с нормальным ИМТ (от 21 до 24), показатели денситометрии также находились в рефересных значениях.

Обсуждение. Остеопороз — самое распространенное метаболическое заболевание костной системы, характеризующееся 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, 4, 6]. По данным ВОЗ, остеопороз занимает среди неинфекционных заболеваний четвертое место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарного диабета [3, 9]. Это объясняется его широкой распространенностью, многофакторной природой, частотой инвалидизацией, а в ряде случаев, смертью больных в результате переломов проксимальных отделов бедренной кости. Влияние этой длительной и тяжелой болезни на организм, качество жизни, душевный комфорт может быть катастро-

фическим. Остеопорозом страдает приблизительно 30% женщин. Еще почти 50% женщин имеют низкую костную массу шейки бедра, позвоночника или костей дистального отдела предплечья [9]. Являясь поздним симптомом климактерического синдрома, остеопороз у пациенток в состоянии постовариоэктомии развивается на первом году после удаления яичников [1, 7].

Стоит отдельно уделить внимание остеопорозу у женщин в состоянии хирургической или медикаментозной менопаузы, вызванной проведенными специальными методами лечения по поводу онкологических патологий гениталий в частности рака тела и шейки матки. Большая часть пациентов получает агрессивные методы лечения — сочетанную лучевую и химиотерапию, что усугубляет отрицательное проявление постовариоэктомического 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 комбинированным или комплексными методами терапии показатели МПК 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 остеопороза [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 пациентов объясняется наличием основного заболевания (рак тела или шейки матки), что является предиктором снижения иммунологического статуса женщины, соответственно, как одного из факторов, изменения костного формирования и резорбции.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Алиханова З.М.* Патофизиология системных нарушений у женщин репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии // Акуш. и гинек. — 1996. — № 1. — С. 11—14.
- [2] *Бутовская О.Н., Радзинский В.Е.* Опыт применения препарата Дивегель у женщин позднего возраста с хирургической менопаузой // Пробл. репрод. — 2006. — Т. 12. — № 6. — С. 81—83.
- [3] *Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И.* Гистерэктомия и здоровье женщины. — М., 1999. — 312 с.
- [4] *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.

- [4] *Лесняк О.М., Беневоленской Л.И.* Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2009. — 274 с.
- [5] *Сметник В.П.* Медицина. Климактерия. — М., 2006. — С. 656—686.
- [6] *Юренева С.В.* Синдром постовариоэктомии // *Materia Medica*. — 1999. — № 2 (22). — С. 3—10.
- [7] *Bonnick Sydney Lou*, Monitoring changes in bone density // *Women's Health*. — 2008. — Vol. 4. — № 1. — P. 89—97.
- [8] NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy // *JAMA*. 2000. — Vol. 287. — P. 785—95
- [9] Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry © Copyright ISCD, October 2007, Supersedes all prior «Official Positions» publications.

**CLINICO-PATHOGENETIC FEATURES
OF AN OSTEOPOROSIS AT THE WOMEN
OF GENESIAL AGE BURDENED BY A CANCER
OF A BODY AND A NECK OF A UTERUS, IN A STATE
OF A MEDICAMENTAL AND SURGICAL MENOPAUSE**

L.V. Pokul

Department № 10
Hospital of Clinical Oncology by Krasnodar
Demitrova, 146, Krasnodar, Russia, 350000

I.D. Evtushenko

Department of Gynaecology
Siberian Government University
Moscowski trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050

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