

Постовариэктомический синдром — предиктор развития остеопороза

Покуль Л.В.¹, Евтушенко И.Д.², Иванова Т.В.²

Postovariectomic syndrome is the predictor of osteoporosis development

Pokul L.V., Yevtushenko I.D., Ivanova T.V.

¹ Краснодарский клинический онкологический диспансер, г. Краснодар

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Покуль Л.В., Евтушенко И.Д., Иванова Т.В.

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

Ключевые слова: постовариэктомический синдром, остеопороз, остеопения, сочетанная лучевая терапия, полихимиотерапия, тотальная гистерэктомия, денситометрия, маркеры формирования и резорбции кости.

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 postovariectomy are analysed. These patients state was complicated by cancer of the corpus and colli uterus after etiopathogenetic treatment including total hysterectomy, radiation therapy and polychemotherapy. According the results of the comparative analysis in patients with postovariectomic syndrome developed after surgical treatment for benign internal genitalia diseases we may make the conclusion on pathogenetic role of postovariectomic syndrome in the development of bone disturbances in female patients which underwent total hysterectomy and special therapy.

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

УДК 618.11-089.87-089.168.1-06-003.95:616.71-008.1

Введение

Клиническая практика свидетельствует о неуклонном росте остеопороза у больных с постовариэктомиическим синдромом (ПОЭС). ПОЭС у женщин с онкопатологиями гениталий определяет некоторые особенности течения заболевания. Своевременное распознавание и выбор адекватных лечебных программ приобретают в подобных клинических ситуациях особое значение.

Цель исследования — изучить влияние хирургической и медикаментозной менопаузы в

этиопатогенезе остеопороза у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы

Проведено клиническое наблюдение и клинико-инструментальное обследование 140 женщин с ПОЭС. Из них в основную (1-ю) группу вошли 87 пациенток, получавших этиопатогенетическое лечение основной патологии в объеме лапаротомии, лучевой сочетанной и дистанционной терапии, полихимиотерапии.

Для детализации полученных результатов и изучения особенностей проявления остеопороза

у женщин с постовариектомиическим синдромом пациентки 1-й группы были разделены на три подгруппы. В подгруппу 1-а вошла 31 женщина с диагнозом рака тела и шейки матки, пролеченная только оперативным путем в объеме простой и расширенной пангистерэктомии по Вертейму и в модификации Бохмана. Подгруппу 1-б составили 27 пациенток, лечение которым проведено по схеме комбинированной или комплексной терапии, включающей хирургический этап в виде тотальной гистерэктомии (простой и расширенной) и специальные методы – сочетанную лучевую (СЛТ) и полихимиотерапию (ПХТ). Подгруппа 1-в состояла из 29 пациенток, пролеченных только лучевой терапией в сопровождении МХТ. Выборка разделена на три подгруппы на основании различий этиопатогенетических подходов в лечении основной патологии.

В контрольную (2-ю) группу вошли 53 пациентки с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий в состоянии хирургической менопаузы.

Критерии включения: наличие постовариектомии различного генеза.

Критерии исключения из исследования: наследственные заболевания с тяжелыми изменениями хромосомного набора, заболевания крови, нервная анорексия, трансплантация органов, иммобилизация, прогрессирование основного заболевания, наличие других злокачественных заболеваний иной локализации.

Базовым лечебным учреждением для набора клинического материала и проведения исследования служили Краснодарский краевой клинический онкологический диспансер, онкогинекологическое отделение № 10, клиника «Евромед» г. Краснодара.

Клинико-морфологическая характеристика каждой группы включала возраст, временной интервал наступления ПОЭС (от 6 мес до 1 года), индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), характер распределения жира по показателю соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) [12], спектр экстрагенитальной патологии, нозологическую форму онкозаболевания, вид проведенного специального лечения.

Уровень стероидных гормонов (эстрадиол, прогестерон), полипептидных гормонов (паратгормон, кальцитонин), гормонов гипофиза, костных белков (остеокальцин) изучали с помощью твердофазного (гетерогенного) иммуноферментного анализа с использованием наборов Labsystem (Финляндия). Исследовательской базой явились иммуноферментная лаборатория КМЛДО КДЦ г. Краснодара и лаборатория комплексных клинико-иммуноферментных исследований клиники «Евромед». 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). Изучение минеральной плотности кости осуществляли при помощи двухэнергетической рентгенологической денситометрии (DXA — dual-energy X-ray absorptiometry) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости аппаратом Hologic [11, 14, 15]. Исследование проводилось на базе клиники «Гармония» г. Краснодара.

Статистическая обработка и архивация полученных результатов выполнены с использованием программ Statistica 6.0 и Excel.

Результаты

Возраст больных соответствовал репродуктивному и составлял от 24 до 45 лет.

Выявлено, что средний возраст пациенток основной группы достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы (при $t = 12,04$; $p < 0,001$): подгруппа 1-а ($35,81 \pm 0,84$) ($\sigma = 5,10$); подгруппа 1-б ($35,48 \pm 0,97$) ($\sigma = 5,02$); подгруппа 1-в ($36,31 \pm 0,79$) ($\sigma = 5,07$) и контрольная группа ($43,10 \pm 0,25$) года ($\sigma = 1,82$).

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 значениям индекса массы тела (ИМТ), в среднем в обеих выборках он составлял $27,43$ ($\sigma = 9,29$).

Столь высокий показатель дисперсии обусловлен наличием среди пациенток женщин с выраженным ожирением (показатель ИМТ у трети обследованных выше 30).

При сравнении гинекологического анамнеза выявлен факт более частой заболеваемости шейки матки (патологическая эктопия, потребовавшая применения лечебных методик) в 1-й группе, что не подтверждено на статистически достоверном уровне ($p < 0,07$) и интерпретировалось как тенденция. Хронические заболевания придатков и матки, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, дисфункции яичников по степени выраженности в наблюдаемых группах пациенток также не имели значимых различий (во всех сравнениях $p > 0,05$).

Показатели денситометрии, маркеров резорбции и формирования кости представлены в табл. 1–3. Достоверно более выраженное снижение минеральной плотности кости (МПК) в форме остеопороза (ОП) и остеопении по результатам *T*- и *Z*-критериев наблюдалось в подгруппах 1-б и 1-в (табл. 1). Средние показатели *T*- и *Z*-критериев в подгруппе 1-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 (77,4%) человек по *T*-критерию равны $-1,98$ ($\sigma = 0,135$), а по *Z*-критерию $-1,48$ ($\sigma = 0,373$). В подгруппах 1-б и 1-в полученные результаты дают основание констатировать достоверно более выраженное снижение МПК: средний показатель *T*-критерия в подгруппе 1-б составил $-2,35 \pm 0,121$, а *Z*-критерия $-1,84 \pm 0,204$ при очевидном преобладании значений, соответствующих ОП: в среднем диагностические данные у 17 (62,9%) человек по *T*-критерию равны $-2,84$ ($\sigma = 0,199$), а по *Z*-критерию $-2,46$ ($\sigma = 0,191$). В подгруппе 1-в *T*-критерий составлен $-2,24 \pm 0,189$; *Z*-критерий $-1,88 \pm 0,134$.

Таблица 1
Показатели минеральной плотности кости в обследуемых группах

Группа	Показатель денситометрии ($M \pm m$)	
	<i>T</i> -критерий	<i>Z</i> -критерий
Подгруппа 1-а	$-1,60 \pm 0,193$	$-1,34 \pm 0,136$

Подгруппа 1-б	$-2,35 \pm 0,121^{**}$	$-1,84 \pm 0,204^{*}$
Подгруппа 1-в	$-2,24 \pm 0,189^{*}$	$-1,88 \pm 0,134^{*}$
Группа 2	$-0,72 \pm 0,188$	$-0,68 \pm 0,184^{***}$

Примечание. Достоверность различий по сравнению с подгруппой 1-а: статистическая значимость: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$ по сравнению группы 1 с группой 2; *** – при $p < 0,001$, *t*-критерий Стьюдента.

Таблица 2
Показатели маркеров формирования и резорбции кости в обследуемых группах

Группа	Иммунологические показатели сыворотки крови ($M \pm m$)			
	Остеокальцин, нг/мл	Паратгормон, пг/мл	β -Cross laps, нг/мл	Кальцитонин, пмоль/л
Подгруппа 1-а	$25,37 \pm 1,20$	$36,85 \pm 3,23$	$0,559 \pm 0,042$	$1,790 \pm 0,213$
Подгруппа 1-б	$25,37 \pm 1,20$	$36,85 \pm 3,23$	$0,559 \pm 0,042$	$1,790 \pm 0,213$
Подгруппа 1-в	$26,66 \pm 1,31$	$39,14 \pm 3,19$	$0,456 \pm 0,040$	$1,850 \pm 0,208$
Группа 1 в целом	$25,80 \pm 1,24$	$37,61 \pm 3,22$	$0,525 \pm 0,041^{*}$	$1,810 \pm 0,211$
Группа 2	$25,37 \pm 0,85$	$32,08 \pm 1,85$	$0,184 \pm 0,013$	$2,010 \pm 0,127$

Примечание. Достоверность различий по сравнению с группой 2: статистическая значимость: * – при $p < 0,001$, *t*-критерий Стьюдента.

Таблица 3
Выраженность снижения минеральной плотности кости в исследуемых выборках, абс. (%)

Группа	Остеопороз	Остеопения	Норма	В целом снижение МПК
Подгруппа 1-а	2 (6,4)	24 (77,4)	5 (16,2)	26 (83,9)
Подгруппа 1-б	17 (62,9)*	8 (29,6)*	2 (7,5)	25 (92,6)
Подгруппа 1-в	17 (58,6)*	8 (27,6)*	4 (13,8)	25 (86,2)
Группа 2	3 (5,7)	8 (15,1)	42 (79,2)	11 (20,8)

Примечание. Достоверность различий по сравнению с подгруппой 1-а: статистическая значимость: * – при $p \leq 0,001$, ϕ^* – критерий Фишера.

Выраженный ОП имеют 17 (58,6%) пациенток, средние показатели в этой части выборки: *T*-критерий $-2,85 \pm 0,191$; *Z*-критерий $-2,39 \pm 0,101$. В группе 2 *T*-критерий $-0,72 \pm 0,188$; *Z*-критерий $-0,68 \pm 0,184$. Статистическое сравнение, проведенное с применением параметрического *t*-критерия Стьюдента, подтверждает наличие значимых различий в выраженности анализируемого признака: в подгруппах 1-б и 1-в достоверно более низкие значения обоих критериев. В целом по совокупности данных в группе 1 преобладают показатели остеопороза и остеопении по сравнению с группой 2 ($p \leq 0,001$).

Применение многофункционального критерия углового преобразования Фишера ϕ^* показало, что в подгруппах 1-б и 1-в значительно больше пациенток с остеопорозом, чем в подгруппе 1-а, и в подгруппе 1-а достоверно большая доля женщин с состоянием остеопении ($\phi^* = 5,69$; $\phi > \phi_0$; 2,93, т.е. $p \leq 0,001$ соответственно) (табл. 4).

Таблица 4
Показатели гонадотропных, половых гормонов в исследуемых группах ($M \pm m$)

Группа	ФСГ, мМЕ/мл	Эстрадиол, пмоль/л
Подгруппа 1-а	77,30 ± 5,53	38,77 ± 7,45
Подгруппа 1-б	74,80 ± 5,81	45,59 ± 8,20
Подгруппа 1-в	72,53 ± 6,33	33,83 ± 6,60
Группа 2	75,70 ± 4,51	40,38 ± 5,34

Показатели паратгормона сыворотки крови в подгруппах 1-а, -б и -в не обнаружили значимых корреляционных связей с T-критерием ($r = -0,80$; $-0,180$; $-0,198$ соответственно). Аналогично констатируется в анализе показателей T-критерия и кальцитонин (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 частности в подгруппе 1-а ионизированный кальций соответствовал ($2,28 \pm 0,039$) ммоль/л, креатинин ($85,3 \pm 3,22$) мкмоль/л; в подгруппе 1-б ($2,3 \pm 0,038$) ммоль/л и ($89,6 \pm 4,17$) мкмоль/л; в подгруппе 1-в ($2,41 \pm 0,034$) ммоль/л и ($93,1 \pm 4,38$) мкмоль/л и в контрольной группе ($2,36 \pm 0,024$) ммоль/л и ($83,36 \pm 2,3$) мкмоль/л соответственно.

В подгруппах 1-а, -б и -в отмечается наличие высокодостоверной отрицательной корреляционной связи между низкими значениями T- и Z-критериев, демонстрирующими изменение МПК в пользу остеопении и ОП, и повышенными диагностическими показателями сывороточных маркеров костной резорбции β -cross laps, референсные значения которых достоверно отличались от нормальных показателей (табл. 5).

Таблица 5

Корреляционная матрица показателей T-, Z-критериев и β -cross laps в подгруппах 1-а, -б и -в

Подгруппа	T-критерий – β -cross laps			Z-критерий – β -cross laps		
	r	t	p	r	t	p
1-а	-0,664	3,51	<0,002	-0,585	3,09	<0,01
1-б	-0,659	3,22	<0,01	-0,761	3,73	<0,001
1-в	-0,685	3,48	<0,002	-0,602	3,06	<0,01

Стоит отметить проявившуюся связь между показателями МПК, периферического сывороточного эстрадиола и ИМТ. Установлено, что ОП и остеопения диагностировались в группах женщин с ИМТ меньше 19,0 и низкими значениями эстрадиола – в границах от 7,0 до 37,0 пмоль/л. Вместе с тем пациентки с высоким ИМТ (не менее 30) имели несвойственные для хирургической менопаузы показатели сывороточного эстрадиола в пределах 130–140 пмоль/л. В группе 1 пациенток с показателем эстрадиола выше 100 пмоль/л было 12 (13,8%) человек, средний показатель $134,5 \pm 2,88$. В контрольной группе – 6 (11,3%) человек, в среднем $134,5 \pm 1,94$. Данная подвыборка пациенток во всех группах имела нормальные показатели МПК, несмотря на длительность абсолютной гипоэстрогении больше года. При этом у пациенток с нормальным ИМТ (от 21 до 24) показатели денситометрии также находились в пределах референсных значений.

Обсуждение

Остеопороз – 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]. По данным Всемирной организации здравоохранения, по своей значимости ОП занимает место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарного диабета [3–5, 13].

По мнению ряда исследователей, ОП, особенно в развитых странах, приобрел характер

«безмолвной эпидемии». ОП страдают приблизительно 30% женщин. Еще почти 50% женщин имеют низкую костную массу шейки бедра, позвоночника или костей дистального отдела предплечья [6, 13]. Являясь поздним симптомом климактерического синдрома, ОП у пациенток в состоянии постовариэктомии развивается на первом году после удаления яичников [1, 10].

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 (саркомы) тела и шейки матки. Данная категория женщин более уязвима с позиций сниженного иммунитета, срыва адаптационных механизмов гомеостаза организма, дисбаланса в вегетативной нервной системе.

Большая часть пациенток получают агрессивные методы лечения – сочетанную лучевую и химиотерапию, что усугубляет отрицательное проявление ПОЭС и выступает детерминантой развития сложных симптомокомплексов, одним из которых считается остеопороз.

В подгруппе женщин, пролеченных только оперативным путем, в течение года после операции диагностируется остеопения, тогда как в подгруппе женщин с комбинированным или комплексным методами терапии (СЛТ и ПХТ) показатели МПК находятся в границах, соответствующих остеопорозу.

В группе 2 не выявлено четких тенденций к развитию ОП на первом году после проведенной овариэктомии. Вероятно, возникновение ОП в подгруппах 1-б и -в 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 представленном исследовании изменение рН-равновесия реологии крови, возникшее под влиянием ПХТ, явилось

предрасполагающим фактором в развитии ОП. Однако данное предположение требует дальнейшего детального изучения.

В подгруппе 1-а, в которой не применялись методики лучевого химиотерапевтического воздействия, но имелся диагноз онкологического заболевания, вероятно, снижение МПК до показателей остеопении у части пациенток объясняется наличием основного заболевания (рак тела или шейки матки), выступающего предиктором снижения иммунологического статуса женщины, соответственно, одним из факторов изменения костного формирования и резорбции.

Выводы

На основании проведенного исследования сделаны следующие выводы.

1. У женщин с онкологическими заболеваниями внутренних гениталий, в частности раком тела и шейки матки, наблюдается более раннее и прогрессивно более тяжелое проявление остеопороза.

2. T- и Z-критерии по результатам двухэнергетической денситометрии у пациенток в состоянии медикаментозной и хирургической менопаузы в сочетании с раком шейки и тела матки находятся в достоверно более низких значениях, соответствующих остеопорозу и остеопении, по сравнению с такими же показателями у женщин без онкоанамнеза.

3. Специальные методы лечения онкопатологий (СЛТ и ПХТ) становятся отягощающим фоном в развитии костных нарушений.

4. Показатели костной резорбции β -cross laps находятся в корреляционной связи с T- и Z-критериями в отличие от показателей формирования кости – кальцитонина, паратгормона.

5. У женщин в состоянии постовариэктомии с показателями сывороточного эстрадиола, превышающими 100 пмоль/л, уровень маркеров формирования кости и показатели денситометрии находятся в пределах, соответствующих норме.

Покуль Л.В., Евтушенко И.Д., Иванова Т.В. Постовариоэктомический синдром – предиктор развития остеопороза

Литература

1. *Алиханова З.М.* Патофизиология системных нарушений у женщин репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии // *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. арх.* 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 // *Рос. мед. журн.* 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 / 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. V. 4, № 1. P. 89–97.
12. *Caro J.F.* Leptin: from 1958 to present // *Canadian J. of Diabetes Care.* 1998. V. 22. P. 18–23
13. *NIH* Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy // *JAMA.* 2000. V. 287. P. 785–95
14. *Official* Positions of the International Society for Clinical Densitometry Copyright ISCD, October 2007, Supersedes all prior «Official Positions» publications.

Поступила в редакцию 17.03.2009 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

Сведения об авторах

Л.В. Покуль – канд. мед. наук, врач-онкогинеколог Краснодарского клинического онкологического диспансера (г. Краснодар).

И.Д. Евтушенко – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии СибГМУ (г. Томск).

Т.В. Иванова – канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Покуль Л.В., тел. 8-918-445-4744, e-mail: liliana_v_p@mail.ru