

© Л. В. Покуль¹, Н. А. Чугунова²

¹ Краснодарский клинический
онкологический диспансер;

² ФГУ «Новороссийский медицинский
центр»

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОСТНОЙ РЕЗОРБЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ И ТЕЛА МАТКИ ПОСЛЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

УДК: 618.146-006.6-08:616.71-008.9

■ Рассмотрена проблема изменения минеральной плотности кости по данным денситометрии, маркеров резорбции, формирования кости и стероидных гормонов крови у пациенток в состоянии постовариоэктомии 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 постовариоэктомического синдрома, развившегося после хирургического лечения по поводу доброкачественных заболеваний внутренних гениталий. Обосновывается патогенетическая роль постова-риэктомического синдрома в развитии костных нарушений у женщин после тотальной гистерэктомии и специальных методов лечения. Определена положительная роль бисфосфонатов, в частности препарата «Резорба 4 мг».

■ **Ключевые слова:** постовариоэктомический синдром, остеопороз, остеопения, сочетанная лучевая терапия, полихимиотерапия, тотальная гистерэктомия, денситометрия, маркеры формирования и резорбции кости, бисфосфонаты, «Резорба 4 мг».

Все больше внимания уделяется вопросам женского здоровья как глобальному приоритету здравоохранения. С увеличением популяции пожилых женщин долгосрочные осложнения старения и недостаточности эстрогенов предстают громадной проблемой в отношении заболеваемости, летальности и экономического ущерба [9]. К сожалению, с ростом и омоложением рака репродуктивной системы актуальными становятся проблемы менопаузы у молодой когорты больных. Среди женщин до 29 лет прирост заболеваемости раком шейки матки составляет 7% в год [14, 15]. Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация складывается и в отношении рака тела матки. В возрастном интервале от 40–44 до 50–54 лет диагностируется скачкообразное увеличение этой патологии примерно в 4 раза. Несмотря на поиски и внедрение органосохраняющего лечения, основным методом лечения остается хирургический, комбинированный и лучевой [12, 10, 19], которые влекут за собой тяжелые изменения в гомеостазе организма.

Вазомоторные, нейроэндокринные, метаболические, урогенитальные, костные нарушения являются следствием изменения уровня половых и стероидных гормонов в организме женщины.

Следует отметить, что большое внимание отечественных и зарубежных ученых обращено к вопросам именно костных проявлений ПОЭС — остеопорозу [1, 6]. В то же время, состояние костного ремоделирования и принципов лечения у больных с гинекологическим раком репродуктивного возраста после противоопухолевого лечения до настоящего времени окончательно не решены. Проблема курабельности онкопациентов является многоплановой и сложной. На сегодня отмечается эволюция взглядов на профилактику, диспансерное наблюдение онкобольных. И приоритетное значение приобретает не только продолжительность, но и качество жизни данной категории пациентов.

Сказанное в совокупности обусловило актуальность и цель проведенного исследования, основанного на методологии комплексного подхода в решении проблем ПОЭС у больных раком шейки и тела матки после различных видов противоопухолевого лечения.

Цель исследования — изучить влияние тотальной гистеровариоэктомии и лучевой супрессии яичников на патогенез костной резорбции у больных раком шейки и тела матки репродуктивного возраста после различных видов противоопухолевого лечения и определить возможности антирезорбтивного действия группы бисфосфонатов («Резорба 4 мг») у данной категории пациентов.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 140 больных репродуктивного возраста с ПОЭС после различных видов

противоопухолевого лечения за период с 2009 по 2011 год, проживающих на территории Краснодарского края, Республики Адыгея.

В исследовании использовалась сплошная выборка с разделением пациенток на 4 группы. I (n=31) — больные раком шейки матки T1aN0M0 и тела матки T1aN0M0 репродуктивного возраста после хирургического лечения в объеме простой и расширенной гистероэктоми; II (n=27) — больные раком шейки матки T1ab–2N0M0 и тела матки T1b–2bN0–1M0 репродуктивного возраста после комбинированного и комплексного противоопухолевого лечения; III (n=29) — больные раком шейки матки T2b–T3bNxM0 репродуктивного возраста после сочетанной лучевой терапии; IV группа сравнения (n=53) — больные репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями внутренних гениталий после хирургического лечения в объеме тотальной гистероэктоми.

Критерии включения в исследование: больные раком тела и шейки матки репродуктивного возраста после противоопухолевого лечения без признаков прогрессирования заболевания, информированное согласие пациентки. Критерии исключения: больные раком шейки и тела матки репродуктивного возраста после противоопухолевого лечения с признаками прогрессирования; больные раком шейки и тела матки после противоопухолевого лечения перименопаузального возраста, участие пациенток в другом клиническом исследовании, отказ от проведения исследования.

В процессе исследования обозначена главная задача, состоявшая в выявлении сроков проявления костных проявлений и дифференцированного влияния Резорбы 4 мг на динамику состояний костной ткани пациенток с различными формами blastom. Включение пациенток аналогичных форм онкологических заболеваний в наблюдаемые группы обеспечивало репрезентативность эмпирической выборки. Резорба ЗАО «Фарм-Синтез» (действующее вещество золедроновая кислота) — относится к новому классу высокоэффективных бисфосфонатов, обладающих избирательным действием на костную ткань. Препарат подавляет активность остеокластов, не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства костной ткани. Золедроновая кислота обладает также прямыми противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими ее эффективность при костных метастазах.

Известно, что выраженный антирезорбтивный эффект бисфосфонатов характерен при сочетанном их использовании с препаратами

кальция. Однозначный положительный эффект отмечен при сочетанном приеме заместительной гормонотерапии и бисфосфонатов [1, 3, 16]. Однако в виду ограниченной возможности назначения ЗГТ у онкологических больных только в группе IV, у больных с доброкачественными опухолями гениталий проводилась заместительная гормонотерапия в сочетании с «Резорбой 4 мг» 1 раз в шесть месяцев.

В группах I, II и III лечение группой бисфосфонатов («Резорбой 4 мг») 1 раз в шесть месяцев дополнялось препаратами кальция в дозировке 500 мг / сут ежедневно.

Этапы исследования

В процессе экспериментального наблюдения, включавшего для каждого пациента 18 календарных месяцев, ежемесячно проводились плановые обследования: клиничко-лабораторное, исследование биохимических показателей крови (ионизированный кальций, креатинин) на аппарате «INTEGRA 800» фирмы «Хофман Ла-Рош» (Швейцария) и «SYNCHRON CX9» фирмы Becton Coulter (США-Германия); метаболическая активность процессов костного ремоделирования изучалась при помощи исследования маркеров костной резорбции и формирования (β -cross laps и остеокальцин) и определения уровня содержания кальцийрегулирующих гормонов — паратгормона, кальцитонина; секреция эстрадиола в плазме крови изучалась на автоматизированном оборудовании «Elecsys® 1010/2010 Systems» фирмы «Хоффманн-Ла Рош» (Швейцария), «Abbott» (США), «Labsystems» (Финляндия). До начала исследования и через 12 мес всем больным проводилась двухэнергетическая рентгенологическая абсорбциометрия на аппарате «Explorer» фирмы Hologic США. Денситометрия аксиального (центрального) скелета (поясничный отдел позвоночника) и добавочного (проксимальный отдел бедра) производилась с использованием веерной и пучковой технологии. Основными показателями минерализации костной ткани при обследовании методом DXA явились:

- костный минеральный компонент (bone mineral content, BMC), показывающий количество минерализованной ткани (г) и определявшегося г/см;
- минеральная плотность костной ткани (МПК bone mineral density, BMD), оцененная количеством минерализованной костной ткани на сканируемой площади (г/см²). Полученные индивидуальные данные сравнивались с референтной базой данных. Из-за различных методов измерения в зависимости от различной аппаратуры приемлемыми являются

способы оценки МПК с использованием Т- и Z-критериев.

В целом получен массив диагностических данных, составивших 840 пакетов обследований.

Математическую обработку проводили с использованием математического пакета Statistica 6.0 и медико-биологической программы BioStat Professional 5.25.

Для параметров, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное квадратическое отклонение (σ), а для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения — медиану (Me) и ошибку средней (m) (в скобках указаны значения процентилей Q1–25% — Q2–75%). Для каждого наблюдаемого параметра условно выделены два интервала — широкий ($M \pm 2SD$, 10–90%) и узкий ($M \pm SD$, 25–75%). Для параметров, имеющих нормальное распределение, используются $M \pm 2SD$ - и $M \pm 1SD$ -интервалы, а для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения, — интервалы 10–90% и 25–75%. Введенные широкие диапазоны включают в себя переходные значения, соответствующие «пограничным» состояниям. Статистическая достоверность полученных данных после проверки на нормальность определялась с применением параметрического t-критерия Стьюдента. Оценка нормальности распределения полученных результатов по каждой величине оценивалась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, критерия Шапиро–Вилка (W), вычисления эксцесса и асимметрии. При распределении признаков, не соответствующих нормальному, использованы непараметрические критерии: U-критерий Манн–Уитни–Вилкоксона.

При значениях $p < 0,00099$ — обозначение $p < 0,001$. Для сравнения качественных признаков применены многофункциональный критерий Фишера (ϕ^* -критерий) для двух групп и критерий линейной корреляции Пирсона (r). Надежность коэффициента корреляции проверялась по t-критерию Стьюдента согласно формуле: $t_{\text{мп}} = r \times (\sqrt{n} - 3)$.

Результаты исследования

В соответствии с полученными результатами достоверно большая потеря костной ткани в форме остеопороза и остеопении во всех отделах костного скелета по результатам Т- и Z-критериев наблюдалось у больных в группах II после комбинированного (комплексного) и III после сочетанного лучевого лечения рака шейки и тела матки (табл. 1).

Анализ костных изменений в группе после противоопухолевого лечения (группа I) про-

Таблица 1

Показатели минеральной плотности кости у женщин в исследуемых группах ($M \pm m$)

Группы	Показатели денситометрии ($M \pm m$)	
	Т-критерий	Z-критерий
I (n=31)	$-1,6 \pm 0,193^*$	$-1,34 \pm 0,136^{**}$
II (n=27)	$-2,35 \pm 0,121^*$	$-1,84 \pm 0,204^{**}$
III (n=29)	$-2,24 \pm 0,189^*$	$-1,88 \pm 0,134^{**}$
IV (n=53)	$-0,72 \pm 0,189^*$	$-0,68 \pm 0,184^{**}$
Примечание. Достоверность различий (t-критерий Стьюдента): *в сравнениях групп: IV–I $t = 3,2$ ($p < 0,01$); IV–II $t = 7,23$ ($p < 0,001$); IV–III $t = 5,68$ ($p < 0,001$); I–II $t = 3,29$ ($p < 0,01$); I–III $t = 2,39$ ($p < 0,05$); **в сравнениях групп: IV–I $t = 2,9$ ($p < 0,05$); IV–II $t = 4,2$ ($p < 0,001$); IV–III $t = 5,27$ ($p < 0,001$); I–II $t = 2,03$ ($p < 0,05$); I–III $t = 2,85$ ($p < 0,05$).		

демонстрировал преобладание большего числа пациенток с патологически сниженной костной массой (osteopenia) — 77,4% ($n = 24$). При этом отмечено, что у данной когорты больных показатели DXA соответствовали по Т-кр $-1,98$ ($\sigma = 0,135$), по Z-кр $-1,48$ ($\sigma = 0,373$). Число женщин с показателями Т $-2,9 \pm 0,025$ ($\sigma = 0,14$) и Z $-2,65 \pm 0,062$ ($\sigma = 0,35$) критериев, соответствующих остеопорозу, в группе составило только 6,5% ($n = 2$). У 16,1% ($n = 5$) пациенток ПМК соответствовали норме. В группах II и III полученные результаты дают основание констатировать достоверно более выраженное снижение минеральной плотности кости при очевидном преобладании показателей, соответствующих остеопорозу. В частности, у 55,6% ($n = 15$) женщин, составивших группу II, диагностировался остеопороз с показателями МПК, соответствующими по Т-кр $-2,84$ ($\sigma = 0,199$), а по Z-кр $-2,46$ ($\sigma = 0,191$). При этом остеопения верифицирована у 29,6% ($n = 8$) с Т-кр $-1,96$ ($\sigma = 1,141$) и Z-кр $-1,81$ ($\sigma = 0,301$) женщин и только у 14,8% ($n = 4$) респонденток костных нарушений не было.

Костные нарушения были также достоверно более выражены и у больных в группе III по обоим критериям по сравнению с обследуемыми в группах IV и I.

У 58,6% ($n = 17$) пациенток группы III диагностирован остеопороз с характерными показателями Т-кр $-2,85$ ($\sigma = 0,191$) и Z-кр $-2,39$ ($\sigma = 0,101$). Остеопения диагностирована у 27,6% ($n = 8$) пациенток. При этом только у 13,8% ($n = 4$) из них денситометрические показатели соотносились с референтными.

В группе IV основная доля пациенток имела нормальные показатели МПК. В частности, у 79,2% ($n = 42$) женщин показатели Т- и

Таблица 2

Показатели минеральной плотности кости у женщин в исследуемых группах после антирезорбтивной терапии (M±m)

Группы	Показатели денситометрии (M±m)	
	T-критерий	Z-критерий
I (n=31)	-0,91±0,2	-0,42±0,2
II (n=27)	-1,74±0,1	-0,96±0,3
III (n=29)	-1,82±0,1	-1,63±0,2
IV (n=53)	-0,56±0,2	-0,47±0,2
Примечание. Достоверность различий (t-критерий Стьюдента)		

Z-критериев соответствовали референтным. Из всей группы нарушение костного ремоделирования в виде остеопороза зафиксировано у 5,7% (n=3) и остеопении у 15,1% (n=8) обследуемых.

Применение многофункционального критерия углового преобразования Фишера (φ*) показало, что в группах II и III значительно больше пациенток с остеопорозом, чем совокупно в группах I и IV, а в группе I достоверно большая доля пациенток с состоянием остеопении, чем в группах I и II, взятых в целом (φ*=7,05, φ*эмп. > φ*кр.; 7,23, т. е. p ≤ 0,001 соответственно).

Стратегия антирезорбтивной терапии препаратом «Резорба 4 мг» предусматривала назначение адекватного дозового режима с оценкой направленного воздействия на остеокласты и их предшественников. Результаты костного ремоделирования по результатам DXA через 12 мес в группах представлены в таблице 2.

В группе IV больных с доброкачественными опухолями гениталий, у которых исходно наблюдались нормальные показатели МПК, обращало на себя внимание восстановление костной резорбции в когорте пациенток с остеопорозом и остеопенией (20,1% (n=11)). Данное обстоятельство свидетельствовало о положи-

тельной роли как бисфосфонатов, так и ЗГТ, а именно природных эстрогенов, входящих в состав ЗГТ, способствующих удержанию кальция в костях. Отмечены благоприятные сдвиги со стороны показателей МПК и в группах пациенток после противоопухолевой терапии. Прием золедроновой кислоты 4 мг в 6 мес сопровождался значительным возрастанием МПК в различных отделах костного скелета при сохранении удовлетворительной его переносимости и существенным снижением уровня секреции маркеров резорбции в крови. В частности, эффект был показан в дозозависимом увеличении МПК поясничных позвонков при сравнении показателей до и после лечения в группах (tIдо — tIпосле лечения=2,6, p<0,05; tIIдо — tIIпосле лечения=4,4, p<0,001; tIIIдо — tIIIпосле=2,0, p<0,05). Наилучшие результаты были отмечены у пациенток с превышающим пиковую костную массу (T-критерий) более, чем 2,5 SD. Изменения МПК в добавочном скелете (проксимальная часть бедренной кости и шейки бедра) были менее выражены.

По данным абсорбциометрии, прирост МПК (p<0,05) в области LI–LIV к концу лечения составил в среднем 9–11%, в проксимальном отделе бедренной кости — 2,3–3,7%

В диагностике костеобразования и снижения костной массы в исследовании изучались биохимические и иммунологические маркеры костного формирования и резорбции, представленные в таблице 3. Не выявлено значимых различий в показателях костного формирования между исследуемыми группами, в частности остеокальцином (p>0,05). Исключение составляют сравнения группы IV с группами I и III по уровню концентрации в плазме крови паратгормона и полипептидного гормона антагониста паратгормона — кальцитонина (p<0,05; p<0,001). При этом обнаруживались различия в концентрации маркера резорбции кости — β-cross laps. Во всех сравнениях групп I, II и III с группой IV раз-

Таблица 3

Показатели костного ремоделирования у женщин в исследуемых группах (Me (Q1–25% -Q2–75%))

Группы	Показатели маркеров резорбции и формирования кости Me (Q1–25% -Q2–75%)			
	Остеокальцин, нг/мл	Паратгормон, пг/мл	β-cross laps, нг/мл	Кальцитонин, пмоль/л
I (n=31)	24(21–26)	47(24–52) *	0,497(0,314–0,588)*	1,3(0,8–1,7)*
II (n=27)	25(20–28)	32(22–48)	0,559(0,538–0,694)*	1,7(0,58–2,87)
III (n=29)	25(21–31)	44(22,5–49) *	0,456(0,289–0,576)*	1,7(0,705–2,71)
IV (n=53)	24(21–28)	24(22–44) *	0,184(0,103–0,255)*	2,1(0,95–2,78)*
Примечание. Достоверность различий (U-критерий Манна-Уитни-Уилкоксона): *в сравнении «Кальцитонин» групп: IV–I U=2,9 (p<0,001); *в сравнении «Паратгормон» групп: IV–I U=3,02 (p<0,001); IV–III U=1,7 (p<0,05); *в сравнении «β-cross laps» групп: IV–III U=5,33 (p<0,001); IV–II U=5,72 (p<0,001); IV–I U=6,5 (p<0,001); II–III U=2,23 (p<0,01); I–II U=1,7 (p<0,05).				

личия фиксировались на высокодостоверном уровне значимости ($p < 0,001$).

Проведенный корреляционный анализ не обнаружил связи между показателями МПК и сыворотки крови. Так, в группе I показатель линейной корреляции (r) Т-критерий — «остеокальцин» равен 0,190, т. е. $p > 0,05$; в подгруппах II и III соответственно 0,312, т. е. $p > 0,05$ и 0,100, т. е. $p > 0,05$. Корреляционная связь умеренной плотности в группе II ($r = 0,312$) обусловлена наличием в 3 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 группах I, II и III также не имеют значимых корреляционных связей с Т-критерием ($r = -0,80$; $-0,180$; $-0,198$ соответственно). Аналогично констатируется в анализе показателей Т-критерия и кальцитонина (в сравнениях по подгруппам $r = -0,409$; $0,171$; $0,089$ соответственно).

Анализ секреции ионизированного кальция и креатинина обнаружил в средних показателях различия только между II–III ($M_{II} = 2,3 \pm 0,038$ и $M_{III} = 2,4 \pm 0,034$) и I–III ($M_I = 2,3 \pm 0,039$) исследуемыми группами по результатам кальция ($p < 0,05$) и показатели креатинина были достоверно выше в группе III ($M = 93,1 \pm 4,38$) по сравнению с группой IV ($M = 83,4 \pm 2,3$) ($p < 0,05$).

Сочетание высокой эффективности и удовлетворительной переносимости препарата отчетливо проявилась в показателях секреции β -cross laps и кальцитонина у больных в исследовательских группах. Медианные показатели С-терминального телопептида (β -cross laps) у всех респондентов после шести месяцев антирезорбтивного лечения снизился на 37% и составил (в целом по всем группам) $Me = 0,321$ при исходном $Me = 0,424$.

В процессе терапии «Резорбой 4 мг» получены статистически значимые изменения (увеличение) суммарного показателя гормона гипокальциемического действия (кальцитонин) у всех пациенток, включенных в исследование, тогда как анализ уровня остеокальцина и паратгормона до и после лечения достоверно значимых различий не обнаружил. В частности: Укальцитонин = 2,9, $p < 0,001$.

Биохимический состав крови пациенток остался также без изменений. Выраженное уменьшение уровня β -cross laps и повышение значений кальцитонина во всех группах, по нашему мнению, напрямую связан с селективным

антирезорбтивным действием «Резорбы 4 мг» на костную ткань, основанным на высоком сродстве к минерализованной костной ткани.

Обсуждение полученных результатов

По определению Национального института здравоохранения США (National Institute of Health Consensus Statement), остеопороз — поражение костей скелета, характеризующееся ухудшением прочности костной ткани, что предрасполагает к увеличению риска переломов. Прочность костной ткани является отражением ее двух главных признаков: плотности и качества. Плотность костной ткани выражается в граммах минеральных веществ на единицу площади или объема, а у каждого конкретного человека определяется пиком костной плотности и объемом разреженной костной ткани. Качество же определяется строением, обменом костной ткани, накоплением повреждений и минерализацией [9]. В патогенезе остеопороза, являющегося обязательным следствием кастрации, ведущую роль играет снижение уровня эстрогенов и тестостерона, обладающих анаболическим действием и способствующих ретенции кальция костной тканью. Резорбция кальция из костей и повышение уровня его в крови вызывают снижение секреции паратиреоидного гормона щитовидной железы. Уменьшается также содержание кальцитонина, образование которого стимулируют эстрогены. Снижение уровня кальцитонина и паратиреоидного гормона подавляет процесс включения кальция в костную ткань и способствует вымыванию его в кровь и выделению с мочой.

Приведенная выше клиническая картина патологических проявлений посткастрационного синдрома в виде остеопороза и остеопении имеет манифестную симптоматику у женщин с наличием онкологического анамнеза, поскольку основная часть женщин после проведенного хирургического вмешательства продолжает получать курсы специального химио-лучевого лечения. Знания этапов карциногенеза во многом диктуют проведение строго наблюдения, профилактической помощи онкологическим пациентам. Необходимо четко регламентировать терапию, исключить из лекарственных препаратов возможных канцерогенных или способствующих выраженной пролиферации биохимических компонентов. В случае игнорирования данного факта возникают благоприятные предпосылки и условия для стимуляции прогрессирования измененных (атипичных) клеток [15].

Полученные результаты исследования свидетельствуют о выраженном снижении МПК в

виде остеопороза у пациенток после комбинированного, комплексного и сочетанного лучевого противоопухолевого лечения (группы II и III). Снижение демонстрируется у 85,2% и 86,2% женщин в данных группах. Преобладание патологически сниженной костной массы в виде остеопении характерно для больных после хирургического лечения (группа I). Присутствие большего числа женщин с нормальными показателями МПК обнаружено в когорте больных с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий. Специальные методы лечения онкопатологий (СЛТ и ПХТ) становятся отягощающим фоном в развитии костных нарушений.

Костные нарушения диагностировались уже на ранних сроках после проведенного противоопухолевого лечения. В развитии остеопороза наиболее значимую роль играют два фактора: масса костной ткани перед наступлением менопаузы и скорость потери костной ткани с возрастом [1]. За первые пять лет после удаления яичников женщина может потерять от 20 до 25% костной массы, а риск переломов удваивается при снижении ее на каждые 10% [13].

В развитии костных нарушений в группах с противоопухолевым лечением онкозаболеваний, по нашему мнению, находит отражение влияние на процессы ремоделирования кости лучевых и химиотерапевтических методов лечения. Согласно литературным данным, возникновение лучевых повреждений в виде задержки роста кости, болевого синдрома, повышения хрупкости, неравномерного и массивного остеосклероза вплоть до спонтанных переломов является закономерным следствием проведенного лучевого и комбинированного лечения. Биологическое действие ионизирующего облучения реализуется через прямое и опосредованное действие, заключающееся в повреждении клеточной ДНК [4]. Патологическое воздействие гамма-терапии приводит к развитию как ранних, так и поздних лучевых повреждений в виде остеосклероза [4, 8]. Кроме того, О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленская (2009) описывают патогенетическое влияние экзогенных химических факторов на развитие остеопороза [6]. Возможно, установленное в нашем исследовании снижение МПК также связано с влиянием ПХТ, которая явилась преморбидным фоном в развитии остеопороза.

Стоит отметить выявленную 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. С нашей точки зрения, обнаруженное явление требует дальнейшего исследования с позиций внегонадной ароматизации андрогенов в жировой ткани. При этом у части пациенток с нормальным ИМТ кг/м² (от 21 до 24), показатели денситометрии также находились в референтных значениях. У женщин с избыточным весом скорость превращения андрогенов в эстрогены и концентрация последних в крови выше, чем у тех, кто имеет показатели ИМТ в диапазоне нормы. С учетом экстрагандулярного образования эстрогенов можно объяснить полученные высокие показатели эстрадиола у женщин с избыточной массой тела в каждой из обследуемых групп [16].

Очевидность влияния экстрагонадной секреции эстрадиола представлена и в результатах ряда зарубежных исследований. В работах E. Barret-Connor et al. (1996) проанализирован феномен самостоятельного воздействия инсулина на костную ткань и опосредованного за счет перекрестного взаимодействия с рецепторами к ИФР-I. По мнению авторов, инсулин и МПК всех отделов скелета находятся в прямой зависимости: увеличение на каждые 10 мкЕД/мл базального уровня инсулина приводит к увеличению МПК на 0,33 г/см² в лучевой кости и 0,57 г/см² в позвоночнике [18]. Частое сочетание инсулинорезистентности и ожирения делает привлекательными для рассмотрения аргументы, полученные в Роттердамском исследовании: при ожирении и сопутствующем ему сахарном диабете 2-го типа у женщин в постменопаузе во всех участках МПК выше, чем у женщин в общей популяции, и снижен риск внепозвоночных переломов до 0,63 (0,44–0,90) [20]. Аналогичные данные представлены и в работах отечественных исследователей. В частности, клинические наблюдения И. Б. Манухина, Л. Г. Тумилович и М. А. Геворкяна (2001) также свидетельствуют о более медленном развитии остеопороза у женщин с ожирением, чем у хрупких женщин с низкой массой тела [7].

Исследования О. Р. Григоряна, М. Б. Анциферова демонстрируют развитие только остеопенического синдрома у женщин с СД 2-го типа в сочетании с избыточной массой (SD < 1,5). И подтверждается факт обратной зависимости и степени выраженности костных нарушений, равно как и резорбтивного процесса в костной ткани от индекса массы тела [5]. Тогда как данные Машенко Е. А., Доскиной Е. В., 2010 и ряда других исследователей напротив, говорят о патологическом влиянии СД 2-го типа на развитие

остеопороза, повышая разрушение кости, при этом у 15 % пациентов с СД 2-го типа отмечается вторичный гиперпаратиреоз [2, 6, 11].

Очевидные противоречия в представленных исследованиях и опубликованных в различных источниках свидетельствуют о целесообразности дальнейших научных изысканий по данной проблеме, для получения статистически обоснованных подтверждений той или иной точки зрения. Результаты нашего исследования во многом согласуются с вышеизложенными аргументами о влиянии жировой ткани и повышенных уровней инсулина на процессы ремоделирования кости. Пациентки в каждой группе с повышенным ИМТ (25 и более) и соответственно с высокими показателями эстрадиола имели значения инсулина, также превышающие диапазон нормы (свыше 24 мкЕД/мл).

Механизм защитного влияния эстрогенов на костную ткань многогранен. К числу фармакодинамических эффектов относятся: блокада активации остеокластов, активация синтеза кальцитонина (блокатора остеокластов), снижение чувствительности костной ткани к резорбтивному влиянию метаболитов D_3 , изменение активации процессов гидроксилирования витамина D_3 в почках и превращение его в активную форму [3]. Данный постулат четко продемонстрирован в процессе исследования. У пациенток с доброкачественными опухолями гениталий после проведенной тотальной гистероэктомии (группа IV) сочетанное назначение ЗГТ и группы бисфосфонатов («Резорба 4 мг» 1 раз в 6 мес) определилась четкая тенденция к улучшению МПК. Однако не у всей категории больных возможно назначение ЗГТ. В частности, пациентки с онкоанамнезом чаще остаются в стороне от назначения ЗГТ. В связи с этим золотым стандартом для данной категории больных является применение в качестве антирезорбтивной терапии препаратов, относящихся к группе бисфосфонатов (действующее вещество золедроновая кислота) «Резорба 4 мг» [21]. Клинический эффект золедроновой кислоты в группах больных после противоопухолевого лечения практически не отличался от результатов лечения в когорте пациенток с доброкачественными опухолями гениталий. Полученные результаты во многом согласуются с выводами Sambrook P., Gensens P., et al., 2004, о положительной роли бисфосфонатов в комбинации с препаратами кальция в лечении первичного и вторичного остеопороза [17]. Наряду с выраженным костномоделирующим эффектом отмечена одинаково хорошая переносимость препарата у больных во всех исследовательских группах.

β -Cross laps (С-терминальный телопептид) — продукт деградации коллагена I типа, который составляет более 90 % органического матрикса кости [1]. Выраженное уменьшение уровня β -cross laps и повышение значений кальцитонина во всех группах, по нашему мнению, напрямую связан с антирезорбтивным действием «Резорбы 4 мг» на костную ткань.

Таким образом, результаты данного исследования расширяют представление об антирезорбтивном эффекте препарата «Резорба (золедроновая кислота 4 мг)» и дают возможность более аргументированно подходить к решению ряда тактических вопросов при его назначении, в том числе применительно к дозовому режиму, продолжительности лечения, оценки его воздействия на костную ткань. Наряду с возможностями использования различных классов лекарственных соединений, обладающих антирезорбтивными свойствами, в целях лечения остеопороза делает привлекательной концепцию использования препарата «Резорба 4 мг» у онкологических больных.

Литература

1. Беневоленская Л. И. Руководство по остеопорозу. — М., 2003.
2. Вербовая Н. И., Косарева О. В. Минеральная плотность костной ткани и ее метаболизм при сахарном диабете 2-го типа у больных старших возрастных групп // Клиническая геронтология. — 2003. — Т. 9, №4.
3. Вихляева Е. М. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни. — М., 2008. — 448 с.
4. Гранов А. М., Винокуров В. Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. — СПб., 2002. — 352 с.
5. Григорян О. Р., Анциферов М. Б. Коррекция климактерического синдрома у женщин, больных сахарным диабетом // РМЖ. — 2003. — № 27. — С. 1518–1524.
6. Лесняк О. М., Беневоленская Л. И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: клинические рекомендации. — М., 2009. — 274 с.
7. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — М., 2001. — 247 с.
8. Марина Л. А. Лучевая терапия рака тела матки // Лекции по онкогинекологии / ред. М. И. Давыдов, В. В. Кузнецов, В. М. Нечушкина. — М., 2009. — С. 74–88.
9. Менопауза: пер. с англ. / ред. Риз. М., Стивенсон Дж., Розенберг С. И [и др.]; ред. перевода Сметник В. П. — М., 2011. — 240 с.
10. Новикова Е. Г., Чулкова О. В., Пронин С. М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. — М., 2005. — 136 с.

11. Особенности постменопаузального остеопороза у больных сахарным диабетом 2-го типа / Мащенко Е. А., Доскина Е. В. [и др.] // РМЖ. — 2010. — № 6. — С. 360
12. Принципы лечения пре- и микроинвазивного рака шейки матки / Ашрафян Л. А., Харченко Н. В., Огрызкова [и др.] // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 173–177.
13. Сравнительная оценка качества жизни у женщин в раннем постменопаузальном периоде в зависимости от уровня минеральной плотности костной ткани после наступления менопаузы естественным путем и в результате овариоэктомии / Зазерская И. Е., Дячук А. В., Ниаури Д. А. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2005. — № 4. — С. 35–38.
14. Ульрих Е. А. Качество жизни больных злокачественными эпителиальными опухолями матки после радикального лечения: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — СПб., 2008. — 45 с.
15. Чиссов В. И., Дарьялова С. Л. Онкология. — М., 2006. — 702 с.
16. Юреньева С. В. Синдром постовариоэктомии // *Materia Medica*. — 1999. — № 2 (22). — С. 3–10.
17. Alendronate produces great effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: result of effect (efficacy of Fosamax versus Evista Comparison Trial) International / Sambrook P., Gensens P., Ribot C. [et al.] // *J. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 255, № 4. — P. 503–511.
18. Barrett-Connor E., Kritiz-Silverstein D. Does hyperinsulinemia preserve bone? // *Diabetes Care*. — 1996. — Vol. 19. — P. 1388–1392.
19. Cella D. What do global quality of life questions really measure? Insights from Hobday et al and the «Do Something» rule // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 3178–3179.
20. De Liefde II, van der Klift M. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study // *Osteoporos Int.* — 2005. — Vol. 16, N 12. — P. 1713–1720.
21. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study / Sorensen H. T., Christensen S., Mehnert F. [et al.] // *BMJ*. — 2008. — Vol. 336. — P. 813–816.

Статья представлена М. А. Шалиной,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

CLINICAL ASSESSMENT OSTEAL RESORPTION AT SICK OF A CANCER OF UTERUS AND A UTERUS AFTER ANTITUMORAL TREATMENTS

Pokul L. V., Chugunova N. A.

■ **Summary:** 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 postvariectomic 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. The positive role biphosphonatis, in particular a drug of Rezorba of 4 mg is defined.

■ **Key words:** postvariectomic syndrome; osteoporosis, osteopenia; radiation therapy; polychemotherapy; total hysterectomy; densitometry; markers resorption of bone; biphosphonatis; Rezorba.

■ Адреса авторов для переписки

Покуль Лилиана Викторовна — врач онкогинеколог, доктор медицинских наук. Краснодарский краевой клинический онкологический диспансер. Россия, Краснодар, 350000, ул. Димитрова, 146.

E-mail: liliana_v_p@mail.ru.

Чугунова Нина Александровна — главный врач. Федеральное государственное учреждение «Новороссийский медицинский центр» ФМБА России. 353900, Новороссийск, ул. Сакко и Ванцетти, 26.

E-mail: liliana_v_p@mail.ru.

Pokul Liliana Viktorovna — PhD, the doctor of gynecologist-oncologist. Hospital of Clinical Oncology by Krasnodar. Russia, 350000, Krasnodar, Dimitrova, 146. **E-mail:** liliana_v_p@mail.ru.

Chugunova Nina Alexandrovna — the head of department Gynaecology Federal Government of Novorossiysk centre. Russia, 353900, Novorossiysk, Sakko i Vancetti, 26. **E-mail:** liliana_v_p@mail.ru.