

© И.Е. Зазерская¹,
Л.В. Кузнецова¹, А.В. Дячук²,
В.Г. Яковлев¹, Л.А. Александрова¹,
Д.А. Ниаури³, Л.М. Джумаева⁴,
С.А. Сельков³

Государственный медицинский университет
им. акад. И.П.Павлова¹,
Санкт-Петербург;
ЦМСЧ № 122²,
Санкт-Петербург;
НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта³,
Санкт-Петербург;
ФГУ ЦНИРРИ Росздрава⁴

ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ ОВАРИОЭКТОМИИ

■ Проведено исследование костного обмена у 80 женщин после билатеральной овариоэктомии и 120 пациенток в естественной менопаузе при длительности эстрогендефицитного состояния $4,3 \pm 0,6$ лет и $4,2 \pm 0,8$ года соответственно. В работе использованы современные методики оценки МПКТ (двухэнергетическая рентгенологическая остеоденситометрия) и биохимические маркеры костного ремоделирования - N-MID, остеокальцин, дезоксипиридинолин (ДПИД), «кросс-секции» коллагена I типа (Beta-Cross Laps), щелочная фосфатаза (ЩФ). Выявлена одинаковая направленность нарушений костного обмена в обеих группах. Однако у женщин после овариоэктомии остеорезорбция происходит активнее, несмотря на более молодой возраст участниц исследования, что находит отражение в низких значениях МПКТ во всех отделах скелета и высокой встречаемости остеопороза. Выявлены наиболее информативные маркеры костного ремоделирования, способствующие ранней диагностике метаболической остеопатии.

■ **Ключевые слова:** овариоэктомия; биохимические маркеры костного обмена; МПКТ

Несмотря на новые медикаментозные методы лечения и профилактики ряда гинекологических заболеваний в настоящее время сохраняется высокая частота хирургических вмешательств, сопровождающихся удалением матки и яичников [3]. Хирургическое выключение функции яичников в репродуктивном возрасте у 60–80 % пациенток сопровождается развитием синдрома после овариоэктомии (СПОЭ), характеризующегося появлением нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений, являющихся следствием дефицита половых стероидов [4]. Одним из проявлений обменно-эндокринного симптомокомплекса является остеопороз. Под остеопорозом следует понимать системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее микроархитектоники, что в свою очередь обуславливает снижение прочности кости и повышает риск переломов [5]. Связь между остеопорозом и дефицитом эстрогенов была продемонстрирована еще в работах F. Albright более 60 лет назад. Ускоренная потеря массы кости после наступления менопаузы в настоящее время признается в качестве одного из основных факторов риска развития остеопороза и последующих переломов [5]. Эпидемиологические исследования показали, что хирургическая менопауза увеличивает вероятность переломов позвонков, проксимального отдела бедра, лучевой кости в 2–12 раз [13]. Основным направлением научных исследований в данной области является поиск надежных методов ранней диагностики метаболических нарушений в костной ткани и уточнение характера этих нарушений.

В последние 30 лет наблюдается быстрое развитие специальных неинвазивных методов исследования костной ткани, позволяющих с высокой точностью определить минеральную костную массу и минеральную плотность костной ткани (МПКТ) как во всем скелете, так и в отдельных его участках. Уровень МПКТ коррелирует с частотой переломов и является в настоящее время наиболее надежным методом оценки кальциевого баланса [5]. Именно поэтому выбор терапии остеопении и остеопороза согласно рекомендациям ВОЗ 1994 г. базируется на данных остеоденситометрии [14]. Связь между МПКТ и переломами аналогична взаимоотношению между липидами плазмы и риском коронарных болезней [13]. Однако остеоденситометрия не позволяет оценить давность потерь костной ткани, а также скорость и направление костного обмена в момент исследования. Ремоделирование костной ткани, включающее в себя два взаимосвязанных процесса, остеосинтез и остеорезорбцию, является естественным регулятором поддержания про-

чности кости и гомеостаза кальция. В процессе ремоделирования остеобласты синтезируют и выделяют в циркулирующую кровь ряд белков, ферментов, цитокинов и факторов роста. Концентрация этих продуктов в сыворотке крови отражает скорость формирования кости. Во время резорбции костного матрикса остеокластами образуются продукты деградации костной ткани, которые также выделяются в циркулирующую кровь и в последующем выводятся с мочой. Однако диагностическая ценность каждого из маркеров в настоящее время не определена и при СПОЭ мало изучена [10–12].

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня МПКТ, содержания маркеров костного обмена; N-MID, остеокальцина, дезоксиридинолина (ДПИД), «кросс-секции» коллагена I типа (Beta-Cross Laps), щелочной фосфатазы (ЩФ) у женщин со СПОЭ и в постменопаузе.

Материалы и методы

Обследованы и включены в исследование 80 женщин после билатеральной овариоэктомии (I группа) в возрасте от 38 до 52 лет (средний возраст $46,2 \pm 2,3$ лет), родившихся и проживающих в Санкт-Петербурге. В исследование включены только те послеоперационные пациентки, у которых длительность эстрогендефицитного состояния составила от 3 до 5 лет (в среднем $4,3 \pm 0,6$ лет); причиной хирургического вмешательства явились доброкачественные заболевания яичников, до операции имел место регулярный менструальный цикл и отсутствовали симптомы недостаточной функции яичников; а также не приобретены тяжелые соматические заболевания, которые могли бы явиться причиной вторичного остеопороза. Все пациентки достаточно регулярно наблюдались врачами до операции, не работали на вредных производствах и не применяли препаратов, влияющих на минеральный обмен.

Оперативные вмешательства обследованным выполнялись с 1993 по 2000 год на базе гинекологических отделений ЦМСЧ № 122, Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, ЦНИРРИ, городских больниц № 3 и г. Пушкина. У 68 (85 %) пациенток была выполнена операция двухсторонней овариоэктомии, у 12 (15 %) – односторонняя овариоэктомия и резекция второго яичника в значительном объеме. У всех 12 женщин с частично оставленными участками яичников после операции развились симптомы СПОЭ и имело место лабораторное подтверждение гипострогенемии (ФСГ $74,6 \pm 10,6$ МЕ/л, E_2 $12,0 \pm 1,1$ пмоль/л). В дальнейшем данные пациентки рассматриваются в группе вместе с

женщинами с тотальной овариоэктомией. Для 74 пациенток (92,5 %) билатеральная овариоэктомия была выполнена совместно с гистероэктомией, а для 6 (7,5 %) – без гистероэктомии.

Показаниями для операции явились следующие состояния: для 24 женщин (30,0 %) – некупирующиеся явления пельвиоперитонита и сформированные гнойные тубо-овариальные образования, для 18 (22,5 %) – кисты яичника, для 5 пациенток (6,3 %) – распространенный эндометриоз. Ретенционные образования в яичниках, выявленные по ходу операции, явились причиной овариоэктомии у 9 пациенток (11,3 %). У 12 (15,0 %) женщин с эндометриоидными кистами данные операции были повторными, в анамнезе они уже перенесли резекции одного или двух яичников. У 7 (8,8 %) пациенток клинических симптомов заболеваний не было, показаниями для операции явились размеры (больше 5 см) кист яичников, выявленные при эхографическом исследовании. Гистологическое исследование препаратов подтвердило серозные кисты (для 4 пациенток) и фолликулярные (для 3 женщин).

Группу сравнения (II группа) составили 120 женщин в естественной менопаузе в возрасте от 44 до 54 лет (средний возраст $52,5 \pm 0,4$ лет), сопоставимые с пациентками I группы по длительности эстрогендефицитного состояния и данным анамнеза. В исследование включены только те женщины, у которых на основании сбора анамнеза и клинико-лабораторного обследования установлено: длительность естественной постменопаузы от 3 до 5 лет (в среднем $4,2 \pm 0,8$ года), отсутствие симптомов предшествующей недостаточной функции яичников, отсутствие тяжелых соматических заболеваний, которые могли бы являться причиной вторичного остеопороза.

Минеральную плотность костной ткани определяли методом двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии (DEXA) на аппарате QDR 4500C фирмы Hologic (США) на базе МСЧ № 122. Диагностика остеопороза осуществлялась согласно критериям ВОЗ (1994 г.) по Т-критерию, т.е. в стандартных отклонениях (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых женщин. Величина SD до 1 расценивалась как норма, от -1 до $-2,5$ SD – остеопения, ниже $-2,5$ SD – остеопороз. Т-критерий в зоне L_1-L_4 поясничной области позвоночника у пациенток с хирургической менопаузой составил $-2,09 \pm 0,13$ SD, а у женщин с естественной менопаузой – $-1,73 \pm 0,12$ SD. Для статистических расчетов использовали абсолютные значения МПКТ в г/см².

Определение остеокальцина осуществлялось на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite, США и на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 1010 наборами фирмы Roche, Франция

Таблица 1

Характеристика обследованных с СПОЭ в зависимости от уровня МПКТ

Показатели	Соответствие МПКТ		
	норме, n = 12	остеопении, n = 37	остеопорозу, n = 31
МПКТ, г/см ²	0,983 ± 0,070	0,848 ± 0,060	0,705 ± 0,04
T-критерий, SD	-0,58 ± 0,20	-1,78 ± 0,40	-3,11 ± 0,40
Z-критерий, %	97,2 ± 1,9	86,9 ± 0,6	74,5 ± 1,0

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных с СПОЭ в зависимости от уровня МПКТ

Показатели	Подгруппы		
	I норма, n = 12	II остеопения, n = 37	III остеопороз, n = 31
Средний возраст при включении в исследование, лет	45,8 ± 2,3	44,2 ± 3,3	47,2 ± 3,1
Средний возраст на момент операции, лет	41,6 ± 3,2	40,5 ± 3,5	43,0 ± 2,4
Длительность эстрогендефицитного состояния, лет	3,6 ± 0,6	4,7 ± 0,7	5,9 ± 0,9*
ИМТ в 25 лет, кг/м ²	21,7 ± 0,8	23,5 ± 0,7	22,0 ± 0,9
ИМТ на момент включения	25,1 ± 0,8	25,5 ± 0,7	26,6 ± 0,8

* – достоверность различий по сравнению с I подгруппой (p < 0,05)

полностью автоматически. Определение ДПИД в утренней порции мочи по величине отношения его концентрации к концентрации креатинина (Пирилинкс Д) осуществлялось на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite, США. Определение кросс-секций коллагена (β-CrossLaps) в сыворотке крови осуществлялось на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 1010 приборами фирмы Roche, Франция.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика обследованных в зависимости от уровня МПКТ. В зависимости от данных T-критерия абсорбционной денситометрии в поясничном отделе позвоночника все обследованные в обеих группах разделены на 3 подгруппы: с нормальной МПКТ, соответствующей остеопении и остеопорозу, аналогично пациенткам в постменопаузе (табл. 1).

Выявлено, что количество женщин с нормальной МПКТ в группе женщин со СПОЭ на 10,8 % меньше, чем в группе постменопаузальных пациенток, с остеопенией – на 7,1 % меньше, а больных остеопорозом на 17,9 % больше (рис. 1). На распространенность остеопороза после овариоэктомии указывает ряд авторов [1, 2, 4, 9].

Средний возраст пациенток в подгруппах нормы, остеопении и остеопороза как на момент операции, так и при включении в исследование достоверно не различались между собой (табл. 2). Длительность эстрогендефицитного состояния колебалась от 3,6 до 5,8 лет (в среднем 4,3 ± 0,6 лет). Длительность периода после операции у женщин в III подгруппе

достоверно больше послеоперационного промежутка у пациенток I подгруппы (в 1,6 раза, p < 0,05).

При включении в исследование ИМТ достоверно не различался между подгруппами. Если в группе постменопаузы низкий показатель ИМТ в 25-летнем возрасте чаще встречался у женщин с остеопорозом, то для женщин после овариоэктомии данный показатель значимого влияния не имеет. Ожирение I степени в данной группе встретилось несколько чаще, чем III (p > 0,05). Распределение встречаемости ожирения по подгруппам пациенток с СПОЭ оказалось достаточно равномерным: 4 человека (33,3 %) среди женщин с нормальной МПКТ, 12 (32,4 %) – среди женщин с остеопенией и у 12 (38,7 %) – с остеопорозом. Пациенток с ИМТ ниже нормы среди послеоперационных больных не выявлено.

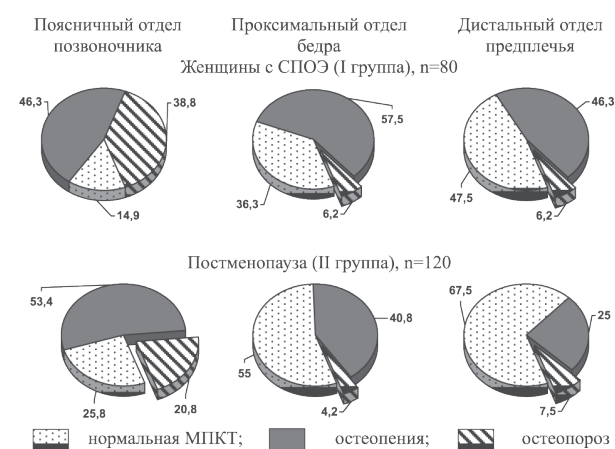


Рис. 1. Распространенность остеопении и остеопороза в группах наблюдения.

Выраженность и многочисленность климактерических жалоб, предъявляемых обследованными после овариоэктомии, превышала таковые у пациенток в постменопаузе. Те или иные симптомы СПОЭ присутствовали сразу после операции у всех женщин. На момент обследования указанные симптомы отметили от 88 до 93% пациенток с разной степенью потери МПКТ, что в среднем в 2,3 раза чаще, чем в постменопаузе. У женщин со СПОЭ преобладали психоэмоциональные и обменноэндокринные симптомы, а нейровегетативные имели тенденцию к снижению. В данном аспекте наши представления согласуются с мнением ряда авторов [2, 3, 7]. Остановимся на жалобах со стороны опорнодвигательного аппарата (табл. 3).

Боль в опорнодвигательном аппарате оказалась распространенной жалобой у женщин со СПОЭ. На боль в спине при движении женщины I группы жаловались в 1,7 раза чаще, чем II, на боль в спине в покое – в 8 раз чаще, на боль в спине время от времени и чувство ломоты в костях – на 5,5 % женщин больше. Женщин после овариоэктомии с МПКТ, соответствующей остеопорозу, достоверно чаще ($p < 0,05$) беспокоит боль как при движении, так и в покое, что, очевидно, соответствует глубоким структурным изменениям микроархитектоники

кости. Пациентки с остеопенией в I группе по сравнению с таковыми из III группы в 2 раза чаще отмечали боль в спине при движении ($p < 0,05$), в 10 раз – боль в спине в покое. Обследованные с нормальной МПКТ в обеих группах значительно не отличались друг от друга по данным симптомам.

Оценка показателей минерального обмена.

Показатели фосфорно-кальциево-магниевого обмена у пациенток данной группы не выходили за пределы нормы, но отличались от соответствующих значений в группе постменопаузы. Во всех подгруппах уровень ионизированного кальция находится в середине границ нормы (табл. 4), а кальций общий – ближе к верхней границе, без достоверной разницы между подгруппами. Содержание неорганического фосфата в плазме оказалось на нижней границе нормы. Содержание магния в плазме в I группе меньше, чем во II ($p < 0,05$), а экскреция кальция с мочой – несколько больше. Выделения фосфора и магния с мочой значительно не отличаются от нормы в обеих группах.

Таким образом, показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациенток со СПОЭ, также как и у женщин в постменопаузе не выходят за пределы нормы и не зависят от уровня снижения МПКТ.

Характеристика болевых симптомов у женщин со СПОЭ

Таблица 3

Показатели	Подгруппы			Всего
	I норма, n = 12	II остеопения, n = 37	III остеопороз, n = 31	
Боль в спине при движении, чел / %	2 16,7 %	13 35,1 %	22 71,0 %	37 46,3 %
Боль в спине в покое, чел / %	0	6 16,2 %	15 48,4 %	21 26,3 %
Боль в спине время от времени, чел / %	2 16,7 %	10 27,0 %	23 74,2 %	35 43,8 %
Ломота в костях, чел / %	3 25,0 %	17 45,9 %	28 90,3 %	48 60,0 %

Показатели минерального обмена у женщин со СПОЭ в зависимости от уровня МПКТ

Таблица 4

Показатели	Норма лабораторных показателей	Подгруппы		
		I норма, n = 12	II остеопения, n = 37	III остеопороз, n = 31
Эстрадиол сыворотки крови, пмоль/л	54–150	30,0 ± 2,1	32,0 ± 2,4	30,0 ± 1,8
Паратгормон сыворотки крови, нг/мл	15,0–65,0	62,4 ± 4,1 *	83,5 ± 5,3 *	72,6 ± 6,2 *
Кальций ионизированный сыворотки крови, моль/л	1,15–1,29	1,21 ± 0,03	1,18 ± 0,03	1,24 ± 0,02
Кальций сыворотки крови общий, ммоль/л	2,02–2,6	2,42 ± 0,12	2,37 ± 0,13	2,51 ± 0,16
Неорганический фосфат сыворотки крови, ммоль/л	0,81–1,62	0,94 ± 0,04	0,98 ± 0,05	1,02 ± 0,07
Магний сыворотки крови, моль/л	0,8–1,0	0,82 ± 0,03	0,87 ± 0,02	0,81 ± 0,04
Суточная экскреция кальция с мочой, ммоль/сут	2,7–7,5	5,61 ± 0,3	4,96 ± 0,3	4,18 ± 0,4
Суточная экскреция фосфора неорганического с мочой, моль/сут	12,9–42,0	13,8 ± 4,0	16,2 ± 4,5	15,7 ± 3,8
Суточная экскреция магния с мочой, ммоль/сут	2,0–6,2	2,4 ± 0,2	3,7 ± 0,4	2,6 ± 0,2

* – сравнение пациенток с МПКТ, соответствующей остеопении, с МПКТ, соответствующей норме и остеопорозу ($p < 0,05$).

Таблица 5

Содержание биохимических маркеров костного обмена у женщин со СПОЭ в зависимости от уровня МПКТ

Показатели	Норма	Подгруппы		
		I норма, n = 12	II остеопения, n = 37	III остеопороз, n = 31
N-MID остеокальцин (сыворотка крови), нг/мл	11,0–43,0	32,1 ± 24**	38,7 ± 2,6**	35,2 ± 4,1**
«Кросс-секции» коллагена I типа (Beta-Cross Laps) (сыворотка крови), нг/мл	0,01–5,94	9,7 ± 1,8**	10,6 ± 2,5**	14,2 ± 2,8*, **
ДПИД (Пирилинкс D) (моча), нмоль DPD / нмоль креатинина	3,0–7,4	9,1 ± 1,7	17,5 ± 2,6**	18,3 ± 2,2*, **
Общая щелочная фосфатаза сыворотки, ед/л	64–306	216,7 ± 10,3**	210,0 ± 11,2**	194,3 ± 8,4**

* – достоверность различий по сравнению с нормой ($p < 0,05$)

** – достоверность различий по сравнению с группой постменопаузы ($p < 0,05$)

Содержание кальция в сыворотке крови стабильно сохраняется в середине нормы или ближе к ее верхней границе.

Оценка биохимических маркеров костного обмена. Показатель, характеризующий скорость остеосинтеза – N-MID остеокальцин, в целом в группе оказался на верхней границе нормы. Также не выявлена зависимость степени потери костной массы у женщин после овариэктомии от концентрации остеокальцина (табл. 5). Однако

его содержание в сыворотке крови послеоперационных пациенток достоверно выше ($p < 0,05$), чем у женщин II группы. Концентрация остеокальцина у женщин с нормальной МПКТ в I группе в 1,7 раза выше, чем во II ($p < 0,05$). При остеопении его уровень у пациенток со СПОЭ в 1,4 раза больше, чем в постменопаузе ($p < 0,05$), при остеопорозе – в 1,7 раза больше ($p < 0,05$).

Для женщин со СПОЭ среди маркеров костной резорбции наиболее информативным оказался ДПИД. Если в группе постменопаузы ДПИД оказался выше нормы лишь на 17 %, и то только у женщин с остеопорозом, то у пациенток со СПОЭ он превысил норму в 2,5 раза. Степень его повышения коррелирует с уровнем снижения МПКТ ($r = -0,90$) (рис. 2). Так, при нормальной МПКТ в I группе ДПИД повышен на 18,8 %, при остеопении – на 57,7 %, при остеопорозе – на 59,6 % ($p < 0,05$). По сравнению с соответствующими подгруппами в постменопаузе содержание дезоксипиридинолина у данных больных больше в 1,4, 2,5 и 2,1 раза.

Концентрация кросс-секций коллагена (Beta-Cross Laps) также оказалась выше нормы у всех послеоперационных пациенток. В целом данный показатель в 2,5 раза больше в I группе по сравнению со II группой обследованных. Так у пациенток с нормальной МПКТ I группы Beta-Cross Laps на 38,8 % больше нормы ($p < 0,05$) и в 2 раза больше, чем у женщин с нормальной МПКТ II группы. При остеопении данный показатель у женщин со СПОЭ превышает норму на 44 % и в 2,5 раза выше, чем в II группе. Значительнее всего разница в подгруппах женщин с остеопорозом. В данной подгруппе у женщин после билатеральной овариэктомии уровень кросс-секций коллагена превышает нормальные значения в 2,4 раза, а показатель в соответствующей подгруппе женщин в постменопаузе – в 3 раза.

Вариабельность концентрации щелочной фосфатазы зарегистрирована как в естественной, так и в хирургической менопаузах. Во всех подгруппах данный показатель не выходил за границы

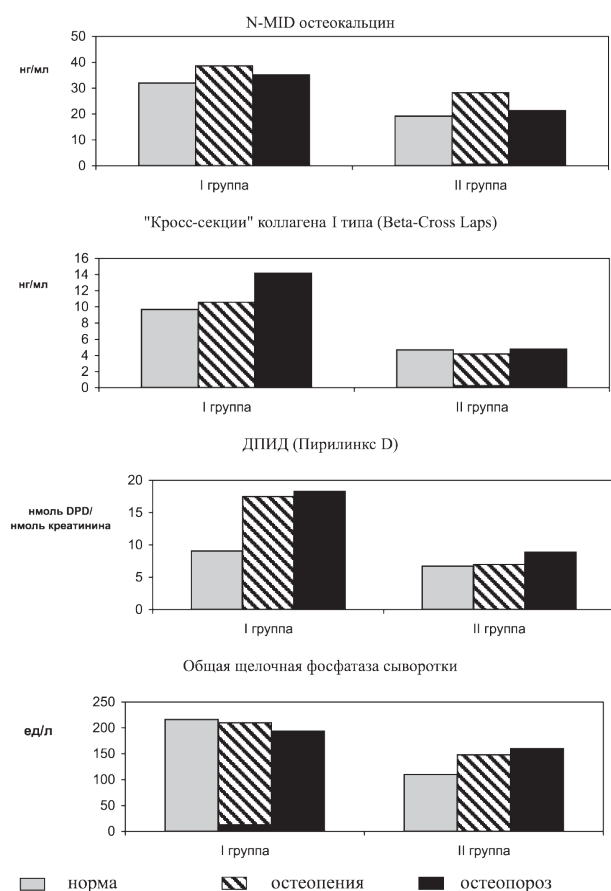


Рис. 2. Содержание биохимических маркеров обмена костной ткани женщин в постменопаузе (II группа) и со СПОЭ (I группа).

нормы. Также не удалось выявить зависимость уровня общей щелочной фосфатазы от степени потери МПКТ. Однако в целом в I группе данный показатель в 1,5 раза выше, чем во II. На невысокую информативность данного показателя также указывает ряд авторов [8, 10].

Анализ концентраций биохимических маркеров костного обмена выявил увеличение содержания показателей как остеосинтеза, так и остеорезорбции, что свидетельствует о более высокой скорости костного обмена у женщин в хирургической менопаузе, что согласуется с общепринятым мнением [2, 5, 6]. Ускорение костного обмена и разобщение процессов ремоделирования ведут к потерям костной ткани, развитию остеопении и остеопороза, осложняющихся переломами. Ранее одномоментными и проспективными исследованиями было показано, что у женщин в менопаузе происходит ускорение костного обмена [10] и что маркеры костного обмена отрицательно коррелируют с МПК [12]. Проспективное (на протяжении 4 лет) исследование большой когорты здоровых женщин в постменопаузе подтвердило, что высокие базовые уровни маркеров формирования и резорбции ассоциируются с более быстрыми и более выраженными потерями МПК [11]. Показано также, что высокий уровень маркеров резорбции у пожилых женщин ассоциируется с повышенным риском переломов бедра независимо от МПК [12]. Однако предсказательное значение костных маркеров для индивидуальной оценки МПК и риска переломов у женщин в постменопаузе не было доказано. В значительной степени это связано с выраженной вариабельностью значений исследуемых маркеров, обусловленной как биологическими, так и методическими особенностями [12]. По нашим данным, содержание маркеров остеорезорбции у женщин со СПОЭ достоверно больше нормы и выше, чем у пациенток в естественной менопаузе, что свидетельствует о более тяжелом повреждении костного обмена у обследованных в хирургической менопаузе.

Оценка взаимосвязи между лабораторными показателями в зависимости от уровня МПКТ. Выполняя одну из задач нашего исследования, мы провели корреляционный анализ между лабораторными показателями, характеризующими минеральный и костный обмены и уровнем МПКТ у женщин в постменопаузе и со СПОЭ. Наибольшая прямая зависимость выявлена между содержанием ПГ и уровнем ДПИД в обеих группах. У женщин в постменопаузе коэффициент корреляции составил 0,99, у пациенток после овариоэктомии – 0,81. Также определена прямая зависимость ($r = 0,99$) между концентрацией паратгормона и уровнем остеокальцина в IV группе, тогда как в III группе

такой зависимости не выявлено ($r = -0,03$). Повышение содержания паратгормона с большей вероятностью ($r = 0,41$) приводит к повышению концентрации кросс-секций коллагена у женщин в постменопаузе, в то время как у пациенток после овариоэктомии эта взаимосвязь значительно слабее ($r = 0,17$). У постменопаузальных пациенток снижение концентрации эстрадиола обратно пропорционально изменению уровня ПГ ($r = -0,99$). В силу того, что концентрация эстрадиола у женщин после удаления яичников значительно ниже нормы, нам не удалось определить взаимосвязь между указанными параметрами. Хорошо известно, что уровень паратгормона определяется содержанием сывороточного кальция и наоборот. Однако по нашим данным подобная корреляция не выявлена. Данный факт можно объяснить тем, что в обеих группах обследования оба показателя колебались в пределах нормы, лишь уровень паратгормона несколько превышал нормальные значения у пациенток со СПОЭ при остеопении и остеопорозе. Содержание кальция в сыворотке в обеих группах демонстрирует постоянство и находится в середине границ нормы или ближе к верхней границе. В силу отсутствия разброса содержания кальция не удалось выявить отчетливой взаимосвязи между его содержанием и каким-либо лабораторным показателем, характеризующим минеральный и костный обмен. Выявленная нами сопряженность указанных показателей характеризует однонаправленность в изменениях костного обмена в сторону остеорезорбции.

Оценка структуры МПКТ. При сравнении МПКТ пациенток со СПОЭ с МПКТ женщин такого же возраста, роста, веса, расы из базы остеоденситометра получены следующие данные. Выявлены выраженные отклонения Z-критерия прежде всего в поясничном отделе позвоночника (табл. 6). Наибольшее снижение Z-критерия прослеживается в L3 (на 16,1 %) и в L4 (на 17,3 %). В проксимальном отделе бедра максимальное отклонение Z-критерия демонстрирует промежуточный отдел (на 17,7 % меньше нормы). В дистальном отделе предплечья различия менее выражены и в среднем составляют 12,9 %. Таким образом, у женщин с СПОЭ зарегистрировано снижение Z-критерия в центральном и периферическом отделах скелета.

При сравнении МПКТ женщин данной группы с пиковой костной массой выявлены значительные ее отклонения. Самые низкие значения T-критерия у женщин со СПОЭ также, как и Z-критерия максимально выражены в поясничном отделе позвоночника. Снижение МПКТ в целом в данном регионе скелета относительно пиковой костной массы произошло на 22,4 % ($-2,21 \pm 0,11$ SD), что больше,

Таблица 6

Средние значения МПКТ в различных регионах скелета у женщин со СПОЭ

Регионы скелета		Показатели, n = 80				
		BMD, г/см ²	T, SD	T, %	Z, SD	Z, %
Поясничный отдел позвоночника	L1	0,718 ± 0,100	-1,88 ± 0,10	77,6 ± 1,2	-1,29 ± 0,09	83,4 ± 1,1
	L2	0,812 ± 0,120	-1,97 ± 0,12	79,1 ± 1,3	-1,31 ± 0,11	84,8 ± 1,2
	L3	0,846 ± 0,090	-2,16 ± 0,11	78,0 ± 1,2	-1,46 ± 0,11	83,9 ± 1,2
	L4	0,857 ± 0,110	-2,34 ± 0,11	76,9 ± 1,1	-1,62 ± 0,10	82,7 ± 1,3
	L1-L4	0,812 ± 0,120 *	-2,12 ± 0,11 *, **, ***	77,6 ± 1,1	-1,44 ± 0,10	83,6 ± 1,1
Проксимальный отдел бедра	Шейка бедра	0,709 ± 0,090	-1,29 ± 0,09	79,1 ± 1,1	-0,43 ± 0,11	88,3 ± 1,3
	Большой вертел	0,591 ± 0,080	-0,95 ± 0,11	81,9 ± 1,3	-0,49 ± 0,10	87,2 ± 1,4
	Промеж. отдел	0,887 ± 0,120	-1,32 ± 0,08	77,6 ± 1,1	-0,88 ± 0,08	82,3 ± 1,0
	Зона Уарда	0,538 ± 0,040	-1,89 ± 0,13	67,6 ± 1,8	-0,45 ± 0,14	85,8 ± 2,3
	Регион в целом	0,771 ± 0,100 *	-1,19 ± 0,09 *, **, ***	79,1 ± 1,1	-0,79 ± 0,08	84,5 ± 1,1
Дистальный отдел предплечья	Дистальный	0,555 ± 0,050	-0,98 ± 0,08	81,3 ± 0,7	-0,33 ± 0,07	86,5 ± 0,7
	Субдистальный	0,479 ± 0,040	-0,90 ± 0,09	81,3 ± 0,8	-0,21 ± 0,08	87,4 ± 0,8
	Ультрадистальный	0,330 ± 0,040	-0,73 ± 0,09	80,4 ± 1,1	-0,25 ± 0,09	86,1 ± 1,1
	Регион в целом	0,459 ± 0,040 *, **	-0,89 ± 0,08 *, **, ***	80,6 ± 2,0	-0,22 ± 0,10	87,1 ± 1,0

* – достоверность различий по сравнению с репродуктивным возрастом (I группа)
 ** – достоверность различий по сравнению с пременопаузой (II группа)
 *** – достоверность различий по сравнению с постменопаузой (III группа)

чем у постменопаузальных женщин на 17,7 %. Указанное снижение достоверно меньше разницы в МПКТ обследованных предыдущих групп с нормальной костной массой ($p < 0,05$). Так, Т-критерий в L1–L4 у женщин данной группы на 18,4 % меньше значений Т-критерия в III группе, на 67,5 % меньше, чем во II группе, и почти на 90 % ниже, чем в I группе. Абсолютные значения МПКТ в поясничном отделе позвоночника у женщин после билатеральной овариэктомии отличаются от МПКТ сверстниц из группы сравнения на 22,8 % ($p < 0,05$).

При оценке МПКТ в проксимальном отделе бедра выявлена аналогичная закономерность, хотя и в меньшей степени. Снижение МПКТ в данном регионе относительно пиковой костной массы у женщин после хирургического вмешательства произошло на 20,9 %, что также больше отклонений в группе постменопаузы (на 10,5 %). Т-критерий в проксимальном отделе бедра у женщин со СПОЭ на 29,4 % меньше значений Т-критерия в III группе, на 37,8 % меньше, чем во II группе и на 90,1 % ниже, чем в I группе. В абсолютных значениях МПКТ достоверные различия ($p < 0,05$) получены по всем субрегионам проксимального отдела бедра у женщин после билатеральной овариэктомии по сравнению с I группой наблюдения. Обнаруженные изменения характеризуют, по нашему представлению, более глубокие нарушения костного обмена у женщин со СПОЭ, поскольку в предыдущих группах снижение МПКТ в данной

зоне наблюдалось лишь у единичных больных при выраженном остеопорозе в поясничном отделе позвоночника.

При анализе МПКТ по Т-критерию в дистальном отделе предплечья также получены достоверные различия между содержанием минералов у женщин данной группы со всеми указанными группами наблюдения ($p < 0,05$). Снижение МПКТ меньше пиковой концентрации у пациенток со СПОЭ произошло на 19,4 %, что значительно больше, чем у обследованных в постменопаузе (5,2 %). При оценке МПКТ в абсолютных значениях в данном регионе получены достоверные различия по всем субрегионам со II группой. Женщины после билатеральной овариэктомии по сравнению с пациентками в пременопаузе имеют костную массу в дистальной трети на 18,5 % меньше, в субдистальном отделе – на 18,1 %, в проксимальной трети – на 21,4 %, в регионе в целом – на 18,9 % ($p < 0,05$). В абсолютных значениях МПКТ достоверные различия получены по всем субрегионам дистального отдела предплечья по сравнению с I и II группами ($p < 0,05$). Обнаруженные изменения характеризуют системное снижение МПКТ у женщин после удаления яичников.

При распределении пациенток данной группы на женщин с МПКТ, соответствующей норме, остеопенией и остеопорозу, выявлены следующие особенности. Прежде всего оценена распространенность нормальной и сниженной МПКТ (табл. 7). Пациентки с нормальной МПКТ в L1–L4 в IV

Таблица 7

Структура МПКТ в регионах скелета у женщин со СПОЭ

Параметры	Регионы скелета		
	поясничный отдел позвоночника	проксимальный отдел бедра	дистальный отдел предплечья
Соответствие МПКТ норме (1 подгруппа)	n = 12 (14,9 %)	n = 29 (36,3 %)	n = 38 (47,5 %)
МПКТ, г/см ²	0,983 ± 0,07	0,940 ± 0,040	0,554 ± 0,040
T-критерий, SD	-0,58 ± 0,18	-0,29 ± 0,07	-0,18 ± 0,07
T-критерий, %	93,8 ± 2,4	81,2 ± 1,6	83,1 ± 1,4
Z-критерий, %	97,2 ± 2,0	102,4 ± 1,1	103,9 ± 0,6
Соответствие МПКТ остеопении (2-я подгруппа)	n = 37 (46,3 %)	n = 46 (57,5 %)	n = 37 (46,3 %)
МПКТ, г/см ²	0,848 ± 0,040	0,773 ± 0,040	0,481 ± 0,030
T-критерий, SD	-1,78 ± 0,05	-1,68 ± 0,07	-1,62 ± 0,08
T-критерий, %	81,2 ± 1,6	76,5 ± 1,3	73,4 ± 1,2
Z-критерий, %	86,9 ± 0,6	84,7 ± 0,9	92,3 ± 0,7
Соответствие МПКТ остеопорозу (3-я подгруппа)	n = 31 (38,8 %)	n = 5 (6,2 %)	n = 5 (6,2 %)
МПКТ, г/см ²	0,705 ± 0,040	0,626 ± 0,030	0,424 ± 0,050
T-критерий, SD	-3,11 ± 0,06	-2,91 ± 0,16	-2,75 ± 0,11
T-критерий, %	67,2 ± 2,1	63,5 ± 1,1	76,3 ± 1,4
Z-критерий, %	74,5 ± 1,2	71,7 ± 3,2	82,5 ± 0,5

группе составили лишь 14,9 %, а в постменопаузе – 25,8 %. Таким образом, только каждая шестая женщина после удаления яичников сохраняет костную массу в поясничном отделе позвоночника в пределах нормальных значений, тогда как в постменопаузе – каждая четвертая. Остеопения в L1–L4 выявлена у 46,3 % обследованных, что незначительно меньше частоты в постменопаузе (53,4 %), несмотря на то, что возраст последних больше. В то же время снижение МПКТ, соответствующее остеопении в данном регионе, встречается в I группе в 3,9 раз чаще, чем во II группе обследованных. Обращает на себя внимание распространенность остеопороза после овариоэктомии. Он обнаружен в поясничном отделе позвоночника у 38,8 % пациенток I группы, в то время как во II – у 20,8 %. Таким образом, каждая третья женщина после билатеральной овариоэктомии и каждая пятая в постменопаузе имеют остеопороз поясничного отдела позвоночника. В проксимальном отделе бедра у женщин со СПОЭ сниженная МПКТ также встречается чаще, чем в постменопаузе: остеопения встречается в 1,4 раза чаще, а остеопороз – в 1,5 раза. Остеопения в проксимальном отделе бедра в I группе встречается в 1,9 раза чаще, чем в пременопаузе и в 4,5 раза чаще, чем в I группе. В дистальном отделе предплечья распространенность сниженной МПКТ у женщин невысокая, близка к частоте в постменопаузе. Так, 47,5 % женщин со СПОЭ сохраняют нормальную костную массу в предплечье. Остеопению в данном отделе имеют 46,3%,

что в 1,9 раза больше, чем в III группе. Остеопороз выявлен у 6,2 % женщин после хирургического вмешательства против 7,5 % в постменопаузе. Остеопения в I группе встречается в 5,6 раз чаще, чем во II группе. Таким образом, нарушения костного обмена у женщин со СПОЭ более выражены в центральных отделах скелета по сравнению с периферическими, также, как у женщин в постменопаузе. Однако степень снижения МПКТ в периферических отделах скелета у женщин с овариоэктомией больше, чем в постменопаузе.

Также проведен сравнительный анализ МПКТ по абсолютным значениям в подгруппах в каждом регионе. В поясничном отделе позвоночника в подгруппах нормы, остеопении и остеопороза наблюдается снижение костной массы от группы репродуктивного возраста до группы женщин со СПОЭ. В проксимальном отделе бедра определяется аналогичная тенденция снижения МПКТ. При анализе МПКТ дистального отдела предплечья максимальные различия заметны в подгруппе остеопороза, причем МПКТ у женщин со СПОЭ на 11,8 % больше, чем у женщин в постменопаузе. Таким образом, после билатеральной овариоэктомии по сравнению с постменопаузой выше как встречаемость остеопении и остеопороза (во всех отделах скелета), так и степень выраженности данных патологических процессов (кроме дистального отдела предплечья).

При анализе распределения МПКТ по скелету у пациенток данной группы выявлены такие же закономерности, как и в других группах наблюде-

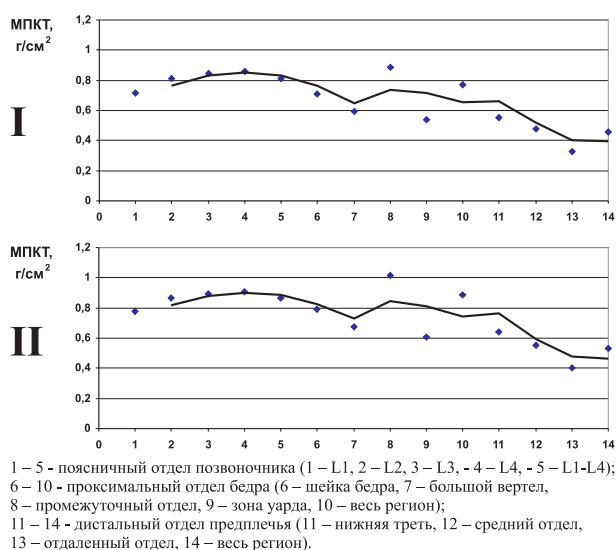


Рис. 3. Распределение МПКТ в субрегионах скелета у женщин с СПОЭ (I) и в постменопаузе (II).

ния (рис. 3). В поясничном отделе позвоночника наименьшую костную массу имеет 1 поясничный позвонок: $0,867 \pm 0,080$ г/см² – в подгруппе нормы, $0,758 \pm 0,060$ г/см² – в подгруппе остеопении и $0,640 \pm 0,050$ г/см² – в подгруппе остеопороза. Наибольшую костную массу демонстрирует четвертый позвонок от $1,051 \pm 0,080$ г/см² – в подгруппе нормы, $0,880 \pm 0,060$ г/см² – в подгруппе остеопении до $0,757 \pm 0,060$ г/см² – в подгруппе остеопороза. В проксимальном отделе бедра наибольшее снижение костной массы выявлено в зоне Уярда: в подгруппах соответственно: $0,720 \pm 0,040$ г/см², $0,587 \pm 0,070$ г/см², $0,499 \pm 0,050$ г/см²; наибольшее – в промежуточном отделе бедра ($1,059 \pm 0,070$ г/см², $0,962 \pm 0,090$ г/см², $0,882 \pm 0,080$ г/см²), что также совпадает с распределением минералов в группах сравнения и постменопаузе. Дистальный отдел предплечья у пациенток со СПОЭ, так же, как и в других группах наблюдения, характеризуется самой невысокой МПКТ по скелету и теми же законами ее распределения – уменьшение костной массы от центральных к периферическим отделам скелета. Так, наибольшая костная масса зарегистрирована в дистальном отделе предплечья ($0,620 \pm 0,060$ г/см², $0,636 \pm 0,060$ г/см², $0,588 \pm 0,040$ г/см²), минимальная – в ультрадистальном ($0,400 \pm 0,050$ г/см², $0,382 \pm 0,050$ г/см², $0,339 \pm 0,030$ г/см²).

Таким образом, у пациенток со СПОЭ обнаружены достоверно большие изменения костного обмена по сравнению со сверстницами и с пациентками в постменопаузе. Данный факт находит подтверждение и в высокой распространенности остеопении и остеопороза у женщин со СПОЭ и в значительном

снижении общей МПКТ во всех регионах скелета. Полученные данные подтверждают этиологию костных изменений, лежащих в основе снижения МПКТ у обследованных: выраженность эстрогенного дефицита (что больше в I группе по сравнению со II) и менее значимое влияние возраста (женщины в I группе моложе, чем во II).

Характер снижения МПКТ по скелету имеет те же закономерности, что и у обследованных в постменопаузе: максимальные потери костной массы зарегистрированы в поясничном отделе позвоночника, несколько меньшие – в проксимальном отделе бедра и дистальном отделе предплечья. Однако степень снижения МПКТ в периферическом скелете у пациенток со СПОЭ достоверно больше, чем в постменопаузе.

Выводы

1. Снижение костной массы у женщин после билатеральной овариэктомии по сравнению с постменопаузальными пациентками значительно во всех регионах скелета; в поясничном регионе в 2 раза, в проксимальном отделе бедра в 2,8 раза, в дистальном отделе предплечья – в 2,3 раза.

2. Спустя $4,3 \pm 0,6$ лет после овариэктомии сохраняется высокая скорость костного обмена с превалированием остеорезорбции, о чем свидетельствует однонаправленность изменений биохимических показателей, характеризующих минеральный и костный обмены.

3. Выявлена обратная зависимость между динамикой показателей МПКТ и маркеров остеорезорбции.

4. При одинаковой длительности эстрогендефицитного состояния активность остеорезорбции выше у женщин со СПОЭ по сравнению с постменопаузальными пациентками ($p < 0,01$).

5. Для женщин со СПОЭ среди маркеров костной резорбции наиболее информативным, по нашим данным, является ДПИД.

Литература

1. Власова И.С., Рубченко Т.И. Изучение минеральной плотности трабекулярного вещества позвонков методом количественной компьютерной томографии у женщин с хирургической менопаузой // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 4. – С. 16–19.
2. Краснополянский В.И., Рубченко Т.И. Хирургическая менопауза. Проблемы репродукции. – 1998. – № 5. – С. 76–80.
3. Кулаков В.И., Сметник В.П., Краснов В.Н. и др. Аффективные расстройства после овариэктомии: психосоматические терапевтические аспекты // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – вып. 4. – С. 26–29.
4. Мануйлова И.А. Нейроэндокринные изменения при выключении яичников – М.: Медицина, 1972. – 175 с.
5. Руководство по остеопорозу / под ред Л.И.Беневоленской – М.: Бином. – 2003. – 523 с.
6. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерию // М.: МИА, 2001. – 685 с.

7. Тювина Н.А., Балабанова В.В., Балан В.Е. Профилактика и лечение психических расстройств климактерического периода // Журн. Невропат. Псих. им. С.С.Корсакова. – 1991. – вып.9. – С. 79–82.
8. Юренева С.В., Сметник В.П., Любимова Н.В., Абаев В.М. Маркеры костного ремоделирования у пациенток с хирургической менопаузой при заместительной гормональной терапии препаратом дивигель // Вестник Росс. Ассоц. Акуш.-Гинеков. – 2001. – № 2. – С.55–59
9. Юренева С.В., Сметник В.П. Состояние костной ткани у женщин репродуктивного возраста в различные сроки, после овариоэктомии // Журн. акуш. и гинеков. – 1995. – № 3. – С. 41–44.
10. Garnero P., Borel O. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism are not related to bone turnover, rate of bone loss, and bone mass in postmenopausal women: The OFELY study // J. Bone Miner. Res. – 1996. – Vol. 11, № 6. – P. 827–834.
11. Garnero P., Sornay-Rendu E., Duboeuf F., et al. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study // J. Bone Miner. Res. – 1999. – Vol. 14. – P. 1614–1621.
12. Nelson H.D., Morris C.D., Kraemer D.F. et al. Osteoporosis in postmenopausal women: diagnosis and monitoring // Evid. Rep. Technol. Assess. – 2001. – Vol. 28. – P. 1–2.
13. The management of the menopause 3rd / Edited by John Studd. W.W. – London. – 2003. – 326 p.
14. WHO Study Group Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis //

World Health Organization. Technical Report Series. – 1994. – Vol. 843. – 129 p.

THE FEATURES OF BONE EXCHANGE AT WOMEN OF EPRODUCTIVE AGE AFTER BILATERAL OVARIECTOMY

Zazerskaja I.E., Kuznetsova L.V., Djachuk A.V., Jakovlev V.G., Alexandrova L.A., Niauri D.A., Dzhumaeva L.M., Selkov S.A.

■ **Summary:** The research of bone exchange in 80 women after bilateral ovariectomy and in 120 patients in natural menopause with duration of estrogen deficiency $4,3 \pm 0,6$ years and $4,2 \pm 0,8$ years respectively was performed. There were used the modern techniques of BMD estimation (DEXA) and biochemical markers of bone remodeling – N-MID osteocalcin, Pyrilines D, Beta-Cross Laps, alkaline phosphatase. The identical orientation of infringements of bone exchange in both groups was revealed. However, at women after ovariectomy the osteoresorption occurred more actively, despite on younger age of participants of research that finds reflection in low values of BMD in all parts of skeleton and high occurrence of bone rarefaction. The most informative markers of bone exchange, promoting early diagnostics of metabolic osteopathy were revealed.

■ **Key words:** ovariectomy; biochemical markers of bone exchange; BMD