

Оценка эффективности антирезорбтивной терапии остеопороза у женщин после противоопухолевого лечения

Л.В. Покуль, И.Д. Евтушенко, Н.В. Измайлова,
М.В. Казанцева, Н.Н. Ткаченко

Краснодарский краевой клинический
онкологический диспансер

Остеопороз (ОП) – самое распространённое метаболическое заболевание костной системы, характеризуется прогрессирующим снижением костной массы в единице объёма, нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к повышению хрупкости костей и увеличению риска переломов от минимальной травмы [1–3]. Проявление данной патологии у женщин с постовариоэктомическим синдромом и онкозаболеваниями гениталий определяет некоторые особенности течения заболевания. Своевременное распознавание и выбор адекватных лечебных программ приобретают в подобных клинических ситуациях особое значение. Патогенетически оправданным является факт назначения антирезорбтивной терапии, направленной на лечение остеопороза и остеопении. В группу данных препаратов входят бифосфонаты, эстрогены, СЭРМ, а также кальцитонин.

Целью исследования явился анализ взаимосвязей остеопороза, развившегося у женщин с медикаментозной и хирургической менопаузой, отягощённых раком тела и шейки матки, с клинико-морфофункциональными параметрами минеральной плотности кости на фоне антирезорбтивной терапии.

Материалы и методы

На базе Клинического онкологического диспансера г. Краснодара за период с 2006 по 2009 гг. обследовано 140 женщин репродуктивного возраста в состоянии тотальной овариоэктомии и медикаментозной супрессии яичников. В основную группу А (n = 87) вошли пациентки с раком тела и шейки матки, пролеченные хирургическими, комбинированными методами лечения. Контрольную группу В (n = 53) составили женщины с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий, прооперированные в объёме тотальной пангистерэктомии, через 6 мес по окончании противоопухолевой терапии. Критериями включения явились женщины репродуктивного возраста после противоопухолевого лечения (операция, сочетанная лучевая терапия/СЛТ; полихимиотерапия/ПХТ) с диагнозом рака тела или шейки матки в состоянии постовариоэктомии. Критериями исключения из исследования явились наследственные заболевания, являющиеся причиной патологических изменений костного скелета, аутоиммунные заболевания, приводящие к вторичному остеопорозу, заболевания органов пищеварения, почек, заболевания крови, прогрессиру-

вание основного заболевания, наличие метастатических злокачественных новообразований. Пациентки основной группы подразделялась на подгруппы: «а» (n = 31) – в которой проведено только хирургическое лечение; «б» (n = 27) – с комбинированным и комплексным противоопухолевым лечением (операция + СЛТ + ПХТ) и подгруппу «с» (n = 29) – в которой лечение проведено только СЧЛ терапией. Группу сравнения (n = 53) составили женщины с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий после хирургического лечения в объёме тотальной гистероэктомики.

Клинико-морфологическая характеристика каждой группы включала возраст, индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), спектр экстрагенитальной патологии, нозологическую форму онкозаболевания, вид проведённого специального лечения. Изучение уровня полипептидных гормонов (паратгормон, кальцитонин), костных белков (остеокальцин), маркеров резорбции крови β -cross laps проведено с помощью твёрдофазного (гетерогенного) иммуноферментного анализа на аппаратах «Labsystem» (Финляндия). Материалом для исследования служила сыворотка венозной крови пациенток. Ионизированный кальций оценивался биохимическим методом определения концентрации ионов с помощью ионселективных электродов на аппарате «Olympus», Япония.

Минеральная плотность кости изучалась посредством двухэнергетической рентгенологической денситометрии (DXA – dual-energy X-ray absorptiometry) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости аппаратом «HOLOGIC». Определение остеопороза разработано ВОЗ для женщин европеоидной расы и основано на показателях минеральной плотности кости (МПК) в любой точке по Т-критерию [4]. Международным сообществом по клинической денситометрии в 2007 году предложена новая интерпретация результатов по Т- и Z-критериям. На основании рекомендаций унифицированной нормативной базы Национального обсервационного исследования по здоровью и питанию III (NHANES III) и ВОЗ, международный стандарт диагностики остеопороза составляет $-2,5$ SD и ниже по Т-критерию МПК; $-2,0$ SD по Z-критерию. Критерий Z в нашем исследовании был использован на основании нормативной базы, предполагающей его изучение у женщин моложе 50 лет [4]. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием программы STATISTICA 6.0.

Результаты исследования

Возраст больных соответствовал репродуктивному и составил от 24 до 45 лет. Выявлено, что средний возраст пациенток основной группы достоверно ниже среднего возраста женщин, составивших контрольную группу (при $t = 12,04$; $p < 0,001$).

Анализ менструальной и репродуктивной функций показал отсутствие различий между исследуемыми группами. Средний возраст наступления менархе соответствовал норме и находился в диапазоне от 12 до 15 лет. Не установлены достоверные различия между группами по параметру индекса массы тела, в среднем он находился в обеих выборках в диапазоне 27,43 ($\sigma = 9,29$). Столь высокий показатель дисперсии обусловлен наличием в выборках испытуемых женщин с выраженным ожирением (показатель индекса массы тела у трети пациенток выше 30). Отсутствуют различия и в таких медикостатистических показателях репродуктивной функции, как количество родов, аборт, эктопических беременностей и наличия в анамнезе бесплодия различного генеза.

При сравнении гинекологического анамнеза между группами выявлен факт более частой встре-

Таблица 1. Лабораторная диагностика остеопороза исследуемых групп женщин с постовариоэктомическим синдромом ($M \pm m$)							
МПК		Иммунологические показатели сыворотки крови			Биохимические показатели сыворотки крови		
Основная группа А							
Подгруппа «а»							
-1,6 $\pm$ 0,193	-1,34 $\pm$ 0,136	25,39 $\pm$ 1,11	42,29 $\pm$ 15,2	0,526 $\pm$ 0,03	1,96 $\pm$ 0,924	2,28 $\pm$ 0,039	85,3 $\pm$ 3,22
Подгруппа «б»							
-2,35 $\pm$ 0,121	-1,84 $\pm$ 0,204	25,37 $\pm$ 1,2	36,85 $\pm$ 3,23	0,559 $\pm$ 0,042	1,79 $\pm$ 0,213	2,3 $\pm$ 0,038	89,6 $\pm$ 4,17
Подгруппа «с»							
-2,24 $\pm$ 0,189	-1,88 $\pm$ 0,134	26,66 $\pm$ 1,31	39,14 $\pm$ 3,19	0,456 $\pm$ 0,04	1,85 $\pm$ 0,208	2,41 $\pm$ 0,034	93,1 $\pm$ 4,38
Контрольная группа В							
-0,72 $\pm$ 0,188	-0,68 $\pm$ 0,184	25,37 $\pm$ 0,85	32,08 $\pm$ 1,85	0,184 $\pm$ 0,013	2,01 $\pm$ 0,127	2,36 $\pm$ 0,024	83,36 $\pm$ 2,3
Различия по МПК							
Т-критерий. Гр. а $\rightarrow$ б : t = 3,3 (p < 0,01); а $\rightarrow$ с: t = 2,83 (p < 0,05); б $\rightarrow$ с: t = 0,49 (p > 0,05); А $\rightarrow$ В: t = 4,98 (p < 0,001)							
Z-критерий. Гр. а $\rightarrow$ б: t = 2,04 (p < 0,05); а $\rightarrow$ с: t = 2,84 (p < 0,05); б $\rightarrow$ с: t = 0,36 (p > 0,05); А $\rightarrow$ В: t = 4,11 (p < 0,001)							
β cross laps: А $\rightarrow$ В: t=4,65 (p < 0,001)							
Примечание. Показатели в столбцах таблицы: 1 – Т-критерий; 2 – Z-критерий; 3 – остеокальцин, нг/мл; 4 – паратгормон, пг/мл; 5 – β cross laps, нг/мл; 6 – кальцитонин, пмоль/л; 7 – ионизированный кальций, ммоль/л; 8 – креатинин, мкмоль/л.							

Таблица 2. Выраженность снижения минеральной плотности кости (абс./%) в исследуемых выборках				
Показатели	Группы			
	«а» (n = 31 чел.)	«б» (n = 27 чел.)	«с» (n = 29 чел.)	В (n = 53 чел.)
Норма	5/16,2	2/7,5	4/13,8	42/79,2
Снижение мин. плотности кости	26/83,9	25/92,6	25/86,2	11/20,8
В том числе:				
остеопения	24/77,4	8/29,6	8/27,6	8/15,1
остеопороз	2/6,4	17/62,9	17/58,6	3/5,7
Различия:	Остеопороз: п/гр. «а» → п/гр. (б + с): φ* = 5,69, т. е. φ* _{эмп.} > φ* _{кр.}			
	Остеопения: а → (б + с): φ* = 2,93, p ≤ 0,001			
	Снижение мин. плотности кости: гр. А → гр. В: φ* = 8,44, т. е. φ* > φ* _{кр.}			

чаемости показателя заболеваемости шейки матки (патологическая эктопия, потребовавшая применения лечебных методик) в экспериментальной группе, что не подтверждено на статистически достоверном уровне (p < 0,07) и интерпретируется нами как тенденция.

Хронические заболевания придатков и матки, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, дисфункции яичников, ПСКЯ по степени выраженности в наблюдаемых группах пациентов также не имеют значимых различий (при всех сравнениях p > 0,05).

Показатели денситометрии, маркеров резорбции и формирования кости представлены в таблице 1.

Достоверно более выраженное снижение минеральной плотности кости в форме остеопороза и остеопении по результатам Т- и Z-критериев наблюдалось в подгруппах «б» и «с» (табл. 2). Средние показатели Т- и Z-критериев в подгруппе «а» составили -1,6 ± 0,193 и -1,34 ± 0,136 соответственно. При этом очевидно преобладание показателей, соответствующих остеопении: в среднем диагностические данные у 24 чел. (77,4 %) по Т-критерию равны -1,98 (σ = 0,135), а по Z-критерию -1,48 (σ = 0,373).

В подгруппах «б» и «с» полученные результаты дают основание констатировать достоверно более выраженное снижение минеральной плотности кости: средний показатель Т-критерия в подгруппе «б» составил -2,35 ± 0,121, а Z-критерия -1,84 ± 0,204, при очевидном преобладании показателей, соответствующих остеопорозу: в среднем диагностические данные у 17 чел. (62,9 %) по Т-критерию равны -2,84 (σ = 0,199), а по Z-критерию -2,46 (σ = 0,191). В подгруппе «с» аналогичные показатели отражены в данных: Т-критерий

равен -2,24 ± 0,189; Z-критерий -1,88 ± 0,134. Выраженный остеопороз имеют 17 пациентов (58,6 %), средние показатели в этой части выборки: Т-критерий -2,85 ± 0,191; Z-критерий -2,39 ± 0,101.

В контрольной группе Т-критерий составляет -0,72 ± 0,188; Z-критерий -0,68 ± 0,184.

Статистическое сравнение, проведенное с применением параметрического критерия Стьюдента подтверждает наличие значимых различий в выраженности анализируемого признака: в подгруппах «б» и «с» достоверно более низкие значения обоих критериев (см. табл. 1). В целом по совокупности данных в группе А преобладают показатели остеопороза и остеопении по сравнению с контрольной группой В (при t = 4,11; p < 0,001).

Применение многофункционального критерия углового преобразования Фишера (φ*) показало, что в подгруппах «б» и «с» значительно больше пациентов с остеопорозом, чем в подгруппе «а», а в подгруппе «а» достоверно большая доля пациентов с состоянием остеопении (φ* = 5,69, φ*_{эмп.} > φ*_{кр.}; 2,93, т. е. p ≤ 0,001 соответственно) (см. табл. 2).

Не выявлено значимых различий в показателях маркеров резорбции и костного формирования между исследуемыми подгруппами. Проведенный корреляционный анализ также не обнаружил связи между показателями МПК и гормонов сыворотки крови. Так, в подгруппе «а» показатель линейной корреляции (r) «Т-критерий» – «остеокальцин» равен 0,190 (p > 0,05); в подгруппах «б» «с» соответственно 0,312 (p > 0,05) и 0,100 (p > 0,05). Корреляционная связь умеренной плотности в подгруппе «б» (r = 0,312) обусловлена наличием в трёх случаях взаимосвязи превышающих норму показателей остеокальцина и низких показателей Т-критерия, что рассматривается как случайность, а не закономерность, в силу эпизодичной выраженности.

Показатели паратгормона сыворотки крови в подгруппах «а» «б» и «с» также не имеют значимых корреляционных связей с критерием Т (r = -0,80; -0,180; -0,198 соответственно). Аналогично констатируется анализ показателей Т-критерия и кальцитонина (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 (см. табл. 1).

В подгруппах «а», «б» и «с» отмечается наличие высокодостоверной отрицательной корреляционной связи между низкими значениями критериев Т и Z, демонстрирующих изменение минеральной плотности кости в пользу остеопении и остеопороза, и повышенными диагностическими показателями сывороточных маркеров костной

резорбции β -cross laps, рефересные значения которых достоверно отличались от нормальных показателей: Т-критерий в подгруппе «а»: $r = -0,664$, т. е. $p < 0,002$; Z-критерий $r = -0,585$, т. е. $p < 0,01$; Т-критерий в подгруппе «b»: $r = -0,659$, т. е. $p < 0,01$; Z-критерий $r = -0,761$, т. е. $p < 0,001$; Т-критерий в подгруппе «с»: $r = -0,685$, т. е. $p < 0,002$; Z-критерий $r = -0,602$, т. е. $p < 0,01$.

Учитывая особенность онкоанамнеза у пациенток, вошедших в исследование, с целью терапии назначалась антирезорбтивная терапия азотсодержащими бифосфонатами, в частности ибандроновой кислотой в дозировке 150 мг (1 таб.) 1 раз в месяц. У пациенток группы сравнения В (женщины с доброкачественными опухолями внутренних гениталий) лечение включало сочетание препаратов группы STEAR – тиболон и ибандроновая кислота. Тиболон – синтетическое вещество стероидной структуры, действие которого различно в разных тканях. Благодаря селективной регуляции эстрогенной активности в тканях он оказывает желательное эстрогенное воздействие на головной мозг, кости и влагалище, без нежелательного эстрогенного воздействия на молочные железы. Лечение проводилось под контролем уровня ионизированного кальция в крови, маркеров костного формирования и резорбции. Начало приёма соответствовало уровню почечного клиренса креатинина 60 мл/мин, уровню ионизированного кальция не менее 2,3 ммол/л. Контроль МПК по данным двух-энергетической рентгенологической абсорбиометрии проводили чрез 1 год после лечения.

Полученные результаты показали выраженное улучшение показателей костных маркеров и Т- и Z-критериев по результатам денситометрии на фоне проводимой полиэтиотропной терапии, включающей сочетание тиболона и ибандроновой кислоты в группе В. При этом, проявилась особенность полученных результатов в группе А, лечение в которой с учётом онкоанамнеза пациенток проводилось монотерапией бифосфонатами. В частности снижение маркеров костного обмена и увеличение МПК поясничных позвонков (по сравнению с базальными значениями) отмечено уже через 4 месяца лечения. Так, до лечения из 23 чел. подгруппы «b» основной группы А у 21 чел. (91,3 %) имелись сниженные показатели МПК и высокие показатели костной резорбции. На фоне терапии ибандроновой кислотой через 6 мес. у 19 чел. (82,6 %) обнаружен положительный эффект терапии. Повышение МПК и уменьшение костной резорбции в подгруппе «с», в которой до лечения у 25 чел. (86,2 %) из 29 чел. диагностировались остеопороз и остеопения, после проведённой антирезорбтивной терапии бифосфонатами выявлено улучшение показателей у 23 чел. (92 %). При сравнении подгрупп «b» и «с» обнаружено отсутствие различий между ними ($\varphi^* = 0,232$). Наблюдение за группой В и подгруппой «а» основной группы А выявило равно выраженную позитивную динамику улучшения показателей минеральной плотности кости. У 26 женщин подгруппы «а» диагностировались сниженные показатели МПК и повышенная резорбция костной ткани. Позитивные результаты на фоне лечения констатированы у 22 чел. (84,6 %). В группе сравнения В (53 чел.) из 11 (20,8 %) женщин с низкими показателями МПК у 9 (81,8 %) отмечен положительный эффект от лечения в виде нормализации МПК и уменьшения маркеров резорбции кости на фоне терапии ибандроновой кислотой в сочетании с тиболоном. Статистическое сравнение свидетельствует об отсутствии различий в позитивной динамике: при $\varphi^* = 0,21$ различия находятся в зоне статистической незначимости.

Сравнение совокупности данных между подгруппами «b», «с» и подгруппы «а» говорит об отсутствии статистически незначимых различий в выраженности анализируемого признака между группами ($\varphi^* = 0,362$). Эти данные дают основание говорить о положительном эффекте ибандроновой кислоты как в составе полиэтиотропной терапии, так и самостоятельной монотерапии.

Обсуждение результатов

По данным ВОЗ, по значимости проблемы (ранней диагностики, лечения и профилактики) остеопороз занимает среди неинфекционных заболеваний четвёртое место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарного диабета [5, 6]. Это объясняется его широкой распространённостью, многофакторной природой, частотой инвалидизаций, а в ряде случаев, смертью больных в результате переломов проксимальных отделов бедренной кости [7].

Причиняя немалые страдания, инвалидизируя людей, нередко приводя к летальному исходу, остеопороз становится чрезвычайно важной социально-экономической проблемой. Влияние этой длительной и тяжёлой болезни на организм, качество жизни, душевный комфорт может быть катастрофическим [8]. По мнению ряда исследователей, это заболевание, особенно в развитых странах, приобрело характер «безмолвной эпидемии». ОП страдает приблизительно 30 % женщин [9]. Ещё почти 50 % женщин имеют низкую костную массу шейки бедра, позвоночника или костей дистального отдела предплечья [6, 10].

Стоит отдельно уделить внимание остеопорозу у женщин в состоянии хирургической или медикаментозной менопаузы, вызванной проведёнными специальными методами лечения по поводу онкологических патологий гениталий в частности рака тела и шейки матки.

Большая часть пациентов получает агрессивные методы лечения – сочетанную лучевую и химиотерапию, что усугубляет отрицательное проявление постовариоэктомического синдрома и является детерминантой развития сложных симптомокомплексов, одним из которых является остеопороз.

В подгруппе женщин, пролеченных только оперативным путём, в течение года после операции диагностируется остеопения, тогда как в подгруппе женщин с комбинированным или комплексными методами терапии (СЛТ + ПХТ) показатели МПК находятся в границах, соответствующих остеопорозу. В группе сравнения не выявлено чётких тенденций к развитию ОП на первом году после проведённой овариоэктомии. По нашему мнению, развитие ОП в подгруппах «b» и «с» объясняется агрессивным воздействием на костную ткань лучевых и химиотерапевтических методов специального лечения.

Выводы

- Постовариоэктомический синдром является предиктором нарушения костного формирования и резорбции, логичным завершением которого становится остеопороз и остеопения.
- У женщин,отягощённых онкологическими заболеваниями внутренних гениталий, в частности раком тела и шейки матки, наблюдается более раннее и прогрессивно более тяжёлое проявление остеопороза, спустя 6 мес. после окончания противоопухолевого лечения.
- Специальные методы лечения онкопатологий (СЛТ и ПХТ) становятся отягощающим фоном в развитии костных нарушений.
- Положительное влияние на процессы восстановления минеральной плотности кости у женщин репродуктивного возраста в состоянии ПОЭС

после противоопухолевого лечения отмечено у азотсодержащих бифосфонатов, в частности ибадроновой кислотой.

- У пациенток с онкоанамнезом при наличии противопоказаний к проведению заместительной гормонотерапии, а также препаратов группы СЭРМ и STEAR, возможно назначение монотерапии бифосфонатами под контролем ионизированного кальция в плазме крови и клиренса креатинина.
- Сочетанное использование препаратов группы STEAR, в частности тиболона и бифосфонатов, является предиктором к улучшению МПК у пациенток с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий после гистероэктомии.
- Направленное положительное воздействие на костную ткань препарата тиболон определяет его применение у пациенток с остеопорозом и остеопенией.

Литература

1. Алиханова З.М. Патофизиология системных нарушений у женщин ре-

продуктивного возраста после тотальной овариэктомии // Акуш. и гинек. 1996; 1: 11–14.

2. Бутовская О.Н., Радзинский В.Е. Опыт применения препарата Дивегель у женщин позднего возраста с хирургической менопаузой // Пробл. Репрод. 2006; 12: 6: 81–83.

3. Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. М.: 2007; 23–26.

4. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry © Copyright ISCD. – October 2007. Supersedes all prior «Official Positions» publications.

5. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. М.: 1999; 312.

6. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy // JAMA. 2000; 287: 785–95.

7. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. М.: 2001; 404–495.

8. Быстрова М.М., Бритов А.Н., Горбунов В.М. и др. ЗГТ у женщин с артериальной гипертонией в пери- и постменопаузе: гемодинамические эффекты // Тер. Архив. 2001; 73: 10: 33–38.

9. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации. М.: «Медицина». 2009; 274.

10. Макаров О.В. Функциональное состояние яичников и метаболические изменения у женщин репродуктивного возраста после гистерэктомии // Рос. Мед. Журн. 1998; 6: 26–29.