

DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.6.41-45

# Роль $\beta$ -CrossLaps как маркера ремоделирования костной ткани у женщин, перенесших органосохраняющие операции по поводу эндометриоидных кист яичников

Э.Э.Ферамузова, Т.А.Густоварова<sup>✉</sup>, Л.С.Киракосян, С.Б.Крюковский

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28

<sup>✉</sup>tanya.prof@yandex.ru

Последствия органосохраняющих операций на яичниках являются наиболее дискуссионными в научном мире. Позиция современных авторов сводится к тому, что хирургическое лечение эндометриоидных кист яичников не только служит фоном развития патологии репродуктивной системы, но и приводит к эндокринопатиям, в том числе и к нарушению костного обмена.

**Цель работы** – оценка состояния костного метаболизма и овариального резерва у женщин репродуктивного возраста после оперативного лечения эндометриоидных кист яичников, а также изучение влияния противорецидивной терапии гестагеном на направленность процессов костного обмена.

**Материалы и методы.** Обследованы и прооперированы 27 женщин с эндометриоидными кистами (1-я группа), контроль – 50 здоровых женщин (2-я группа). В сыворотке крови определены уровни фолликулостимулирующего и антимюллерова гормонов, маркеры метаболизма костной ткани – остеокальцин и  $\beta$ -CrossLaps.

**Результаты.** Уровень  $\beta$ -CrossLaps до оперативного лечения в группе пациенток с эндометриоидными кистами почти в 1,5 раза превышал аналогичный показатель в группе контроля (0,495 и 0,371 нг/мл соответственно). Маркер формирования костной ткани остеокальцин в 1-й группе был достоверно ниже (в 1,2 раза) относительно 2-й группы (20,19 и 23,64 нг/мл соответственно). Через 6 мес после операции измерены аналогичные показатели. В 1-й группе уровень  $\beta$ -CrossLaps достоверно снизился в 1,5 раза по отношению к исходным данным (0,437 и 0,495 нг/мл соответственно), а показатель остеокальцин – статистически значимо увеличился по сравнению с первоначальными данными (23,67 и 20,19 нг/мл соответственно). Через 12 мес после операции произошло снижение уровня  $\beta$ -CrossLaps (в 1,3 раза), что не имеет статистически значимых различий с контрольной группой (0,385 и 0,371 нг/мл соответственно). Остеокальцин в 1-й группе достоверно возрастает через 12 мес после операции в 1,3 раза (26,07 и 20,19 нг/мл соответственно), что служит показателем превалирования процессов образования костной ткани над остеорезорбцией.

**Заключение.** Противорецидивная терапия гестагеном замедляет процессы остеорезорбции в группе женщин, перенесших удаление эндометриоидной кисты яичника.

**Ключевые слова:** овариальный резерв, остеокальцин,  $\beta$ -CrossLaps, эндометриоидная киста яичника, органосохраняющие операции.

**Для цитирования:** Ферамузова Э.Э., Густоварова Т.А., Киракосян Л.С., Крюковский С.Б. Роль  $\beta$ -CrossLaps как маркера ремоделирования костной ткани у женщин, перенесших органосохраняющие операции по поводу эндометриоидных кист яичников. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 41–45. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.6.41-45

## Article

### The importance of $\beta$ -CrossLaps as the marker of remodelling of bony tissue in women after the conservative operation with endometrioid cysts

E.E.Feramusova, T.A.Gustovarova<sup>✉</sup>, L.S.Kirakosyan, S.B.Krukovskiy

Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russian Federation, Smolensk, ul. Krupskoi, d. 28

<sup>✉</sup>tanya.prof@yandex.ru

#### Abstract

The conservative surgery consequences on the ovaries are the most controversial in the scientific world. The position of modern authors comes down to the fact that surgical treatment of endometrioid cysts of the ovaries serves as a background for the development of pathology not only of the reproductive system, but also leads to endocrinopathies, including disturbance of a bone metabolism.

**Aim of the study.** The aim of this research is the bone metabolism condition assessment and ovarian reserve of reproductive-aged women after a surgical treatment of endometrioid ovarian cysts and also the study of gestagen preventive therapy effect on changes of the direction of bone metabolism processes. 27 female-patients with endometrioid cysts (the 1st group) were examined and operated. The second (control) group included 50 patients who were healthy. All patients before the operation were carried out a determination of follicle-stimulating and antimullerian hormones and also bone metabolism biochemical markers: osteocalcin and  $\beta$ -CrossLaps in blood serum.

**The results.** The level of  $\beta$ -CrossLaps before operation in the group of patients with endometrioid cysts was almost 1.5 times higher than in the control group (0.495 and 0.371 ng/ml respectively). The bone tissue formation marker of osteocalcin in group 1 was significantly lower (1.2 times) compared to group 2 (20.19 and 23.64 ng/ml respectively). 6 months after the operation, the similar parameters were measured. In group 1, the level of  $\beta$ -CrossLaps decreased significantly in 1.5 times compared to the initial data (0.437 and 0.495 ng/ml respectively), and the osteocalcin index increased significantly compared to the initial data (23.67 and 20.19 ng/ml respectively). In 12 months there was a decrease of  $\beta$ -CrossLaps level (in 1.3 times), which has no statistically significant differences with the control group (0.385 and 0.371 ng/ml respectively). 12 months after the operation the osteocalcin in group 1 significantly increases in 1.3 times (26.07 and 20.19 ng/ml respectively), which is an indicator of the prevalence of bone formation over the osteoresorption.

**Conclusion.** As the result of the study it was established that gestagen preventive therapy slows down osteoresorption processes in a group of women who were removed endometrioid ovarian cysts.

**Key words:** ovarian reserve, osteocalcin,  $\beta$ -CrossLaps, endometrioid ovarian cysts, conservative operation.

**For citation:** Feramusova E.E., Gustovarova T.A., Kirakosyan L.S., Krukovskiy S.B. The importance of  $\beta$ -CrossLaps as the marker of remodelling of bony tissue in women after the conservative operation with endometrioid cysts. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 41–45. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.6.41-45

## Введение

Несмотря на более чем вековую историю изучения эндометриоза, данное заболевание остается одной из нерешенных проблем в гинекологии. С одной стороны, это обусловлено колоссальной распространенностью: около 10–20% женщин репродуктивного возраста поражены той или иной формой эндометриоза, по данным различных авторов [1]. С другой стороны, эта патология наносит моральный и физический вред пациенткам, неизбежно приводя к нарушению репродуктивной функции, бесплодию, и в конечном итоге даже инвалидизирует женское население.

Эндометриоз – сложный патологический процесс, развивающийся на фоне нарушенного гормонального и иммунологического гомеостаза, проявляющийся ростом и развитием идентичной эндометрию ткани за пределами слизистой оболочки матки. Исходя из этиопатогенеза, «золотым стандартом» лечения эндометриоза является лапароскопия с последующей ликвидацией эндометриодных гетеротопий – кист яичников, имплантов на брюшине малого таза, крестцово-маточных связках и др. [2]. В послеоперационном периоде с целью профилактики рецидивов заболевания многими авторитетными авторами рекомендована гормональная терапия.

Последствия органосохраняющих операций на яичниках являются наиболее дискуссионными в современном научном мире. В конце XX в. многие исследователи были уверены, что оперативные вмешательства на яичниках не приводят к изменениям менструальной или репродуктивной функции [3]. Позиция современных авторов сводится к тому, что хирургическое лечение по поводу доброкачественных образований яичников служит фоном для развития патологии не только репродуктивной системы, но и приводит к эндокринным нарушениям, в том числе и нарушению костного обмена [4].

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, остеопороз развивается у любого человека вне зависимости от пола и возраста. Следовательно, потеря костной массы – процесс, который должен входить в сферу интереса врачей всех медицинских дисциплин. Остеобласты и остеокласты представляют собой специализированную систему клеток, которая постоянно принимает участие в реконструкции костной ткани. На поверхности остеокластов имеются специфические рецепторы к эстрогенам, а последние подавляют популяцию остеокластов. На мембране остеобластов есть рецепторы к гестагенам, которые стимулируют образование костной ткани. Таким образом, нарушение гормональной функции яичников как следствие оперативного вмешательства на яичниках приводит к изменению костного обмена.

По данным мировой литературы, общепризнанными маркерами оценки функционального состояния яичников служат возраст пациентки, регулярный менструальный цикл, уровень фолликулостимулирующего (ФСГ) и антимюллерова (АМГ) гормонов [5]. В результате жизнедеятельности клеток костной системы в кровь поступает большое количество биологически активных веществ, которые служат маркерами остеосинтеза или остеорезорбции. В сыворотке эти молекулы могут быть измерены благодаря существующим на сегодняшний день высокочувствительным тест-системам.

**Цель исследования** – оценить состояние костного метаболизма и овариального резерва у женщин репродуктивного возраста после оперативного лечения эндометриодных кист яичников, а также изучить влияние противоречивой терапии гестагеном на направленность процессов костного обмена.

## Материал и методы

В рамках исследования для достижения поставленной цели были обследованы и прооперированы 27 женщин ре-

продуктивного возраста с эндометриодными кистами яичников, находившихся на базе гинекологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. Все пациентки разделены на 2 группы: 1-я – 27 женщин с эндометриодными кистами, 2-я группа (контроль) – 50 здоровых женщин без доброкачественных образований яичников.

Критерии включения в программу исследования: возраст обследуемых 18–40 лет; наличие эндометриодных кист яичников диаметром более 25 мм, являющихся прямым показанием для оперативного лечения. Критериями исключения служили: возраст менее 21 и старше 40 лет; прием комбинированных оральных контрацептивов в течение последних 6 мес; наличие у женщин сопутствующих заболеваний, влияющих на метаболизм костной ткани (бронхиальная астма, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, ревматические болезни, синдром мальабсорбции, язвенная болезнь желудка, печеночная и почечная недостаточность); прием лекарственных препаратов, снижающих минеральную плотность костной ткани (антикоагулянты, противосудорожные препараты, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны); курение; беременность; злокачественные заболевания.

Всем женщинам проводили клинические и гинекологические исследования, а также ультразвуковое исследование органов малого таза по трансвагинальной методике в режиме реального времени с цветным доплеровским картированием, морфологическое исследование удаленных овариальных образований. Гормональный статус оценен иммуноферментным методом по уровню ФСГ и АМГ до оперативного лечения и через 1 год после. Состояние метаболизма костной ткани определено по уровню биохимических маркеров: остеокальцин и  $\beta$ -CrossLaps до операции, через 6 мес и через 1 год после лечения.

Оперативное лечение проводилось лапароскопическим доступом, в положении Тренделенбурга. Инструментарий представлен: троакары диаметром 5 и 10 мм, биопсийные щипцы, зажимы, стандартные биполярные инструменты, ножницы, диссектор, иглодержатель, викрил. Пункция передней брюшной стенки осуществлялась иглой Вереща по средней линии живота на 2 см ниже пупочного кольца. Создавался пневмоперитонеум углекислым газом (3 л). Далее в брюшную полость вводился центральный троакар и лапароскоп. После просмотра внутренней поверхности передней брюшной стенки в точках Кавка в правую и левую подвздошные области введены 2 троакара для манипуляторов.

В послеоперационном периоде пациентки (1-я группа) получали противорецидивную терапию гестагеном диеногест 2 мг в непрерывном режиме 6 мес.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета R версии 3.3.2 статистического анализа и визуализации данных. Проверка на нормальность осуществлялась при помощи 5 критериев: Шапиро–Уилка, Андерсона–Дарлинга, Крамера фон Мизеса, Колмогорова–Смирнова в модификации Лиллиефорса, Шапиро–Франсия. Параметрические критерии для сравнения не применимы. Для сравнения данных контрольной и основной группы был применен критерий Манна–Уитни; для сравнения данных основной группы использованы критерии Уилкоксона или Фридмана. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

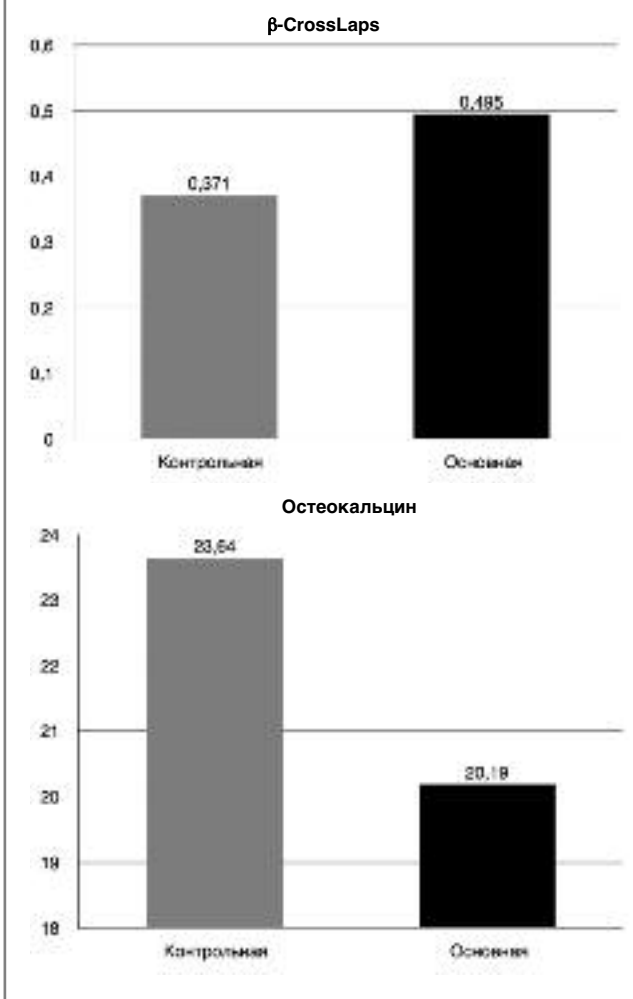
Средний возраст исследуемых не имел достоверных межгрупповых различий: в 1-й группе этот показатель составил  $29 \pm 0,92$  года; во 2-й –  $29,42 \pm 0,68$  года ( $p > 0,05$ ). При анализе социально-экономических, антропометрических характеристик не выявлено статистически значимых различий между сравниваемыми группами.

Таблица 1. Гормональный профиль исследуемых пациенток

Группы	ФСГ, МЕ/мл	АМГ, нг/мл
Контрольная группа	7,084±0,482	2,587±0,258
Основная группа	7,22±0,971	2,21±0,438

Достоверность различий не установлена,  $p>0,05$ .

Рис. 1. Маркеры метаболизма костной ткани в исследуемых группах до операции.



Пациентки, включенные в исследование, сравнимы между собой по менструальной функции. Возраст менархе, длительность кровотечения и менструального цикла достоверно не различимы в двух группах ( $p>0,05$ ).

При изучении соматического анамнеза пациенток обеих групп одинаково часто встречались инфекционные и воспалительные заболевания дыхательных путей ( $p>0,05$ ).

В структуре гинекологической заболеваемости у пациенток с эндометриоидными кистами яичников лидирующее место занимали воспалительные заболевания органов малого таза, которые встречались более чем у 1/2 исследуемых (у 15 пациенток – 55,6%). У 8 (29,6%) женщин диагностирована доброкачественная патология шейки матки. Сочетанную гинекологическую патологию имели 4 (14,8%) пациентки: миома матки, полип эндометрия, хронический сальпингоофорит.

Анализ клинического течения заболевания у пациенток с эндометриоидными кистами яичников установил, что наиболее распространенным симптомом заболевания была боль внизу живота (14–51,8%). Проблема бесплодия

привела на прием к гинекологу 8 (29,6%) женщин. Нарушения менструального цикла диагностированы у 5 (18,5%) пациенток в виде пре- и постменструальных мажущих выделений.

Во время лапароскопии эндометриоидные кисты визуализировались как односторонние в 25 (92,6%) случаях, в 2 (7,4%) – двусторонние округлые, мало смещаемые образования, имеющие плотную склерозированную капсулу, с участками кровоизлияний, содержимое – темно-коричневое. Диаметр кист варьировал от 25 до 80 мм.

При исследовании параметров гормонального профиля пациенток до оперативного вмешательства нами не было выявлено различий по группам среди показателей ФСГ и АМГ (табл. 1).

Анализируя параметры метаболизма костной ткани в исследуемых группах до оперативного лечения, мы установили, что в 1-й группе у пациенток с эндометриоидными кистами яичников показатель распада костной ткани  $\beta$ -CrossLaps почти в 1,5 раза превышает значение аналогичного показателя в группе контроля ( $0,495\pm 0,061$  и  $0,371\pm 0,037$  нг/мл соответственно);  $p<0,05$ . А маркер формирования костной ткани остеокальцин в исследуемой группе достоверно ниже (в 1,2 раза) относительно 2-й группы ( $20,19\pm 1,632$  и  $23,64\pm 1,237$  нг/мл соответственно);  $p<0,05$ . Следовательно, полученные нами результаты в ходе исследования констатируют, что пациентки с эндометриоидными кистами яичников имеют изначально нарушение костного обмена с превалированием остеорезорбции над остеосинтезом (рис. 1).

При оценке концентрации  $\beta$ -CrossLaps через 6 мес после органосохраняющей операции на яичнике на фоне противорецидивной терапии диеногестом 2 мг выявлено достоверное снижение этого показателя в 1,5 раза по отношению к исходным данным ( $0,437\pm 0,066$  и  $0,495\pm 0,061$  нг/мл соответственно);  $p<0,05$ . Маркер образования костной ткани остеокальцин статистически значимо увеличился по сравнению с первоначальными данными ( $23,67\pm 2,434$  и  $20,19\pm 1,632$  нг/мл соответственно);  $p<0,05$ . Полученные нами в ходе исследования данные не противоречат авторитетным данным мировой литературы о том, что терапия гестагенами оказывает положительный эффект при снижении минеральной плотности костной ткани [6]. Доказано, что в организме женщины, больной эндометриозом, наблюдаются хаотические выбросы ФСГ и лютеинизирующего гормона на фоне снижения базального уровня прогестерона [7]. Последний, связываясь со специфическим рецептором на мембране остеобласта, активирует процессы остеосинтеза [8].

Определяя эти же параметры через 12 мес после операции, мы выявили дальнейшее снижение маркера остеорезорбции  $\beta$ -CrossLaps (в 1,3 раза) относительно измерения значения данного показателя до оперативного вмешательства ( $p<0,05$ ):  $0,385\pm 0,063$  и  $0,495\pm 0,061$  нг/мл соответственно. Сравнивая в ходе работы полученные через 12 мес результаты со значениями  $\beta$ -CrossLaps контрольной группы, мы не нашли статистически значимых различий ( $p<0,05$ ):  $0,385\pm 0,063$  и  $0,371\pm 0,037$  нг/мл соответственно (рис. 2). Следовательно, процессы разрушения костной ткани в исследуемой группе приостановлены и сопоставимы с метаболизмом здоровых женщин.

Рис. 2. Динамика показателей маркера остеорезорбции ( $\beta$ -CrossLaps) до и через 6, 12 мес после органосохраняющей операции на яичнике.

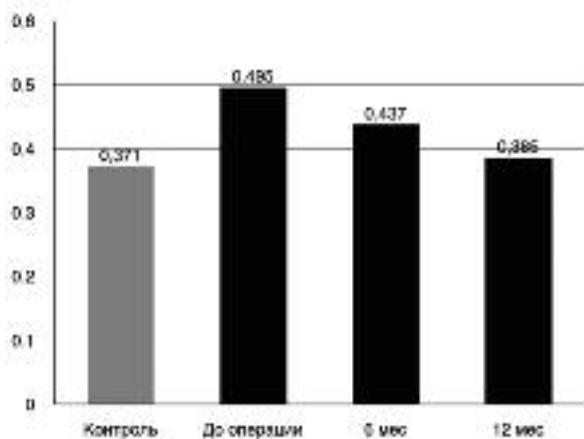
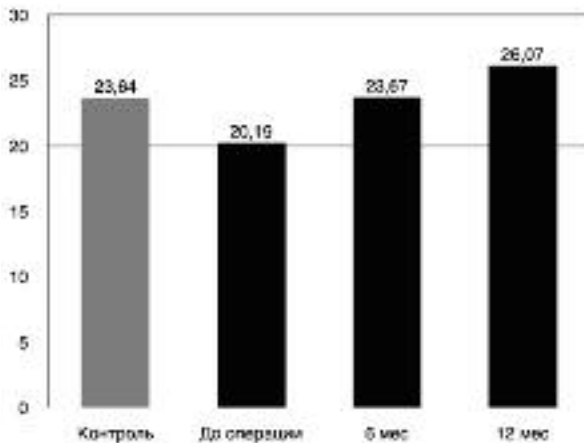


Рис. 3. Динамика показателей маркера остеосинтеза (остеокальцин) до и через 6, 12 мес после органосохраняющей операции на яичнике.



Показатели остеокальцина в 1-й группе через 12 мес после операции выше в 1,3 раза относительно исходных значений ( $26,07 \pm 2,367$  и  $20,19 \pm 1,632$  нг/мл соответственно), что служит показателем превалирования процессов образования костной ткани над остеорезорбцией ( $p < 0,05$ ); рис. 3.

При изучении уровня гормонального профиля (ФСГ, АМГ) в исследуемой группе в послеоперационном периоде нами выявлено достоверное увеличение уровня ФСГ в 1,1 раза относительно исходного значения ( $p < 0,05$ ); рис. 4.

При сравнении параметров АМГ до и через 12 мес после операции также выявлено достоверное снижение в 1,5 раза относительно исходных значений ( $p < 0,05$ ); рис. 5.

Анализируя полученные значения ФСГ и АМГ в исследуемой группе, можно сделать вывод о прогрессирующем снижении показателей овариального резерва у женщин после оперативного лечения эндометриоидных кист яичников. При сравнении с данными контрольной группы констатируется снижение показателя АМГ в 1,7 раза, а параметра ФСГ – в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Полученные нами данные о снижении гормональной функции после цистэктомии по поводу эндометриоидных кист яичников не противоречат мнению современных ученых [9].

## Заключение

При проведении органосохраняющей операции на яичнике необходимо учитывать изменения гормональной

Рис. 4. Динамика показателя ФСГ до и через 12 мес после органосохраняющей операции на яичнике.

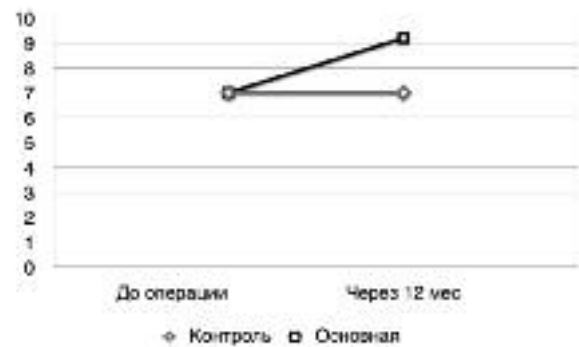
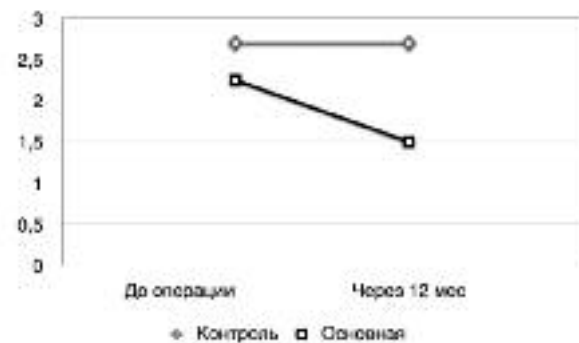


Рис. 5. Динамика показателя АМГ до и через 12 мес после органосохраняющей операции на яичнике.



функции яичников, а также нарушение процессов костного обмена в данной группе пациенток. У женщин с эндометриоидными кистами изначально имеется нарушение сопряжения костного обмена с превалированием процессов остеорезорбции над образованием костной ткани. Проведенная нами противорецидивная терапия диеногестом 2 мг в послеоперационном периоде замедляет не только развитие эндометриоидных очагов, но и процессы остеорезорбции, потенцируя процессы формирования костной ткани. У женщин с эндометриоидными кистами до и после оперативного лечения необходимо использовать  $\beta$ -CrossLaps – высокоинформативный маркер разрушения для диагностики нарушений метаболизма костной ткани и профилактики развития травматических переломов и остеопороза.

## Литература/References

- Адамян Л.В., Соснова М.М., Тихонова Е.С. и др. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза. Проблемы репродукции. 2011; 6: 78–81. / Adamyan L.V., Sosnova M.M., Tihonova E.S. i dr. Medicinskie i socialnye aspekty genitalnogo endometrijoza. Problemy reprodukcii. 2011; 6: 78–81. [in Russian]
- Краснопольская К.В., Попов А.А., Киракосян К.Э., Михайлова Ю.М. Эффективность лечения бесплодия, ассоциированного с перитонеальным и яичниковым эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2012; 8 (1): 46–50. / Krasnopol'skaya K.V., Popov A.A., Kirakosyan K.E., Mihajlova Yu.M. Effektivnost lecheniya besplodija, associirovannogo s peritonealnym i yaichnikovym endometriozom. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 8 (1): 46–50. [in Russian]
- Корсаков В.С., Парусов В.Н., Кирсанов А.А., Исакова Э.В. Влияние резекции яичников на их функциональный резерв. Проблемы репродукции. 1996; 2 (4): 63–7. / Korsakov V.S., Parusov V.N., Kirsanov A.A., Isakova E.V. Vliyaniye rezekcii yaichnikov na ih funkcionalnyj rezerv. Problemy reprodukcii. 1996; 2 (4): 63–7. [in Russian]
- Гаспаров А.С., Гажонова В.Е., Дорохов С.И. и др. Оценка овариального резерва яичника с доброкачественными опухолями после разных видов хирургического лечения. Клинический вестник. 2013; 1: 100–5. / Gasparov A.S., Gazhonova V.E., Dorohov S.I. i dr. Ocenka ovarialnogo rezerva yaichnika s dobrokachestvennymi opuholyami posle raznyh vidov hirurgicheskogo lecheniya. Klin. vestn. 2013; 1: 100–5. [in Russian]

5. Toniolo D. X-linked premature ovarian failure: a complex disease. *Curr Opin Genet Dev* 2006; 16 (3): 293–300.
6. Prior JC. Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocr Rev* 1990; 11: 386–98.
7. Агаджанян К.В., Устьянцева И.М., Петухова О.В., Яковлева Н.В. Клинико-метаболические изменения в зависимости от степени тяжести эндометриоза. *Матер. III Междунар. конгр. по репродуктивной медицине «Проблемы репродукции»*. М., 2009. / Agadzhanian K.V., Ustyanceva I.M., Petuhova O.V., Yakovleva N.V. Kliniko-metabolicheskie izmeneniya v zavisimosti ot stepeni tyazhesti endometriioza. *Mater. III Mezhdunar. kongr. po reproduktivnoj medicine «Problemy reprodukcii»*. М., 2009. [in Russian]
8. Prior JC. Ovarian aging and the Perimenopausal Transition: The Paradox of Endogenous Ovarian Hyperstimulation. *Endocrine* 2005; 26 (3): 297–300.
9. Радзинский В.Е., Духин А.О. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний. М.: Изд-во РУДН, 2004. / Radzinskij V.E., Duhin A.O. Reproductivnoe zdorove zhenshin posle hirurgicheskogo lecheniya ginekologicheskikh zabolevanij. М.: Izd-vo RUDN, 2004. [in Russian]

---

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ферамузова Эльмира Элифхановна** – заочный аспирант каф. акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: feramuzova@mail.ru

**Густоварова Татьяна Алексеевна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: tanya.prof@yandex.ru

**Киракосян Лариса Симоновна** – канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: kirakosyan.larisa@mail.ru

**Крюковский Сергей Борисович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: agpsf@smolgm.ru