

И. Е. ЗАЗЕРСКАЯ, Э. К. АЙЛАМАЗЯН,  
Н. В. КОРНИЛОВ, А. С. АВРУНИН,  
А. М. СУХАНОВА

НИИ акушерства и гинекологии  
им. Д. О. Отта РАМН,  
Лаборатория изотопных исследований  
Российского НИИ травматологии  
и ортопедии им. Р. Р. Вредена,  
Санкт-Петербург

## ИНСУЛИН-КОРТИЗОЛОВЫЕ СДВИГИ В СТРУКТУРЕ ПРОСТРАНСТВЕННО- ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ФУНКЦИЙ У ЖЕНЩИН С ОСТЕОПОРОЗОМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

На основании результатов исследования 58 пациенток с остеотомиями длинных костей или эндопротезированием крупных суставов нижних конечностей разработан алгоритм определения гуморальных факторов с учетом околонеделных колебаний их уровня. Используя этот алгоритм у 20 женщин с остеопорозом в постменопаузе, оценивали содержание в крови инсулина и кортизола. У всех пациенток на момент обследования отсутствовали климактерические проявления, выраженные клинические признаки соматической и эндокринной патологии. Выделены 5 вариантов колебаний уровня показателей: в пределах границ нормы (5% случаев); периодическое снижение уровня инсулина (30%); периодическое увеличение содержания кортизола (35%); периодическое понижение уровня инсулина и возрастание кортизола (25%); периодическое повышение уровня обоих гормонов (5%).

*Согласно предложенной ранее концепции остеопороз - синдром, развивающийся в процессе адаптационной перестройки метаболизма клеток костной ткани в ответ на происходящие в организме метаболические сдвиги различной этиологии [2, 3]. В результате этого наряду с накоплением качественных и количественных изменений в ультраструктуре костного матрикса имеет место постепенная потеря костной массы и снижение прочностных свойств кости. Такое накопление обеспечивается ауторегуляторным механизмом воспроизведения костного матрикса, который, с одной стороны, при изменении действия внескостных факторов минимизирует возникновение новых сдвигов, а с другой - приводит к воспроизведению ранее возникших отклонений. Одним из важнейших условий постоянного прогрессирования остеопоротического синдрома является высокая активность обмена костной ткани, что позволяет регистрировать даже краткосрочные регуляторно-метаболические отклонения в виде структурных изменений в тех зонах, где в этот момент осуществляется остеоциттарное<sup>1</sup> и остеокластно-osteобластное<sup>2</sup> remodelирование. Причина подобного выхода уровня*

*различных регуляторов литов за пределы границ зана с колебательным х изменений их содержания, именно этот, почему в подавляющем большинстве случаев формирования пороза, как подчеркивают Кен и Г. Рунге [6], знает несколько факторов в каждом конкретном случае, ли возможно определить*

*Остеопороз у женщин в постменопаузе мы рассматриваем как дисрегуляцию процесса формирования костного матрикса, характеризующуюся сдвигом в сторону пространственно-временной организации функций<sup>3</sup> в костной ткани, кроме изменений уровня половых гормонов, следует сдвигов в концентрации факторов, например, к инсулину, являющихся в и регуляторами метаболизма костной ткани. В него свидетельствует о снижении костной массы при инсулин-сахарном диабете [8], а тот факт, что введение меланокортина взрослому кролику в течение 5 - 9 недель индуцирует остеопороз на фоне нормально*

1 - Остеоциттарное remodelирование ограничено преакулярной областью и вызвано действием различных факторов, в том числе нейрогуморальных влияний, механических и т. п. В результате перестройки околоакулярного матрикса меняются распределение и соотношение его компонентов. Форма и структура костного органа при этом сохраняются.

2 - Остеокластно-osteобластное remodelирование приводит к изменению не только размеров и формы костного органа, но также его структуры. Состоит из 4 этапов: формирование активного remodelирования (гибель остеонитов), резорбция костного матрикса (остеокластное remodelирование органического матрикса) и формирование минерального матрикса. Последнее обеспечивается остеобластами [3].

3 - Сущность понятия пространственно-временной организации функций связана с тем, что элементы организма разделены пространственно, в соответствии с этим дифференцируются функции. При этом их взаимодействие меняется во времени. Тем самым рассматриваемый процесс включает в себя законы, обеспечивающие не только целостность организма, но и изменение межфункциональных связей во времени.

Журнал  
акушерства  
и женских  
болезней



костного давления и сопротивления венозного оттока [9]. Авторы последней работы объясняют патологический процесс прямым цитотоксическим воздействием стероидов на остециты, что и является пусковым моментом в генезе не-травматического остеонекроза. Аналогичные результаты получили Lehman с соавторами [7], которые в эксперименте вызывали остеопению с помощью преднизолона и выявили корреляцию между повышением уровня кальциомодулина и количеством жизнеспособных остеоцитов и остеобластов. По их мнению, эффект стероида опосредован действием кальциомодулина как на коллагеновый матрикс, так и на кальциевый гомеостаз.

Цель: определить характер инсулин-кортизоловых сдвигов в структуре пространственно-временной организации функций у женщин с остеопорозом в постменопаузе.

Для выполнения поставленной цели были решены две задачи:

- установлены периоды колебаний уровней кортизола и инсулина в крови и на этой основе разработан алгоритм, позволяющий повысить вероятность выявления краткосрочных отклонений их содержания за пределы нормы;

- используя разработанный алгоритм, исследованы уровни кортизола и инсулина у женщин с остеопорозом в постменопаузе.

## Материал и методы

Обследованы две группы больных. В первой определяли период колебаний в крови уровней инсулина и кортизола. Для этого у 58 пациенток с остеопорозом длинных костей или эндопротезированием крупных суставов нижних конечностей произвели методом РИА 157 исследований в сыворотке крови кортизола и 163 - инсулина. Забор крови осуществляли в 9 часов утра однократно до операции, а затем в динамике по скользящему графику таким образом, чтобы для каждого показателя получить динамический ряд ежедневных наблюдений в течение месяца после операционной травмы. В качестве математической модели процесса был выбран сглаживающий

полиномиальный сплайн четвертого порядка (параметры модели  $P=0,7$ , уровень значимости  $P<0,05$ ).

Вторую группу составили 20 пациенток в постменопаузе длительностью 5 - 8 лет с остеопорозом, из них 8 находились в естественной постменопаузе (средний возраст - 57,3 года,  $s=4,7$ ) и 12 вступили в нее после хирургического вмешательства (средний возраст - 43,5 года,  $s=7,7$ ). Показаниями к оперативному лечению явились миома матки, аденомиоз, эндометриоз, кисты и другие доброкачественные кисты яичников. У 10 больных произведены экстирпация матки и двухсторонняя овариоэктомия, у двух - экстирпация матки, односторонняя овариоэктомия и резекция второго яичника. Диагнозы были подтверждены гистологически. У всех пациенток на момент обследования отсутствовали климактерические проявления, выраженные клинические признаки соматической и эндокринной патологии. Никакой гормонзаместительной терапии не проводилось. Жалоб, характерных для остеопороза, больные не предъявляли, потеря костной массы была впервые диагностирована при диспансерном обследовании.

Сдвиги в репродуктивной сфере были подтверждены уровнями эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, которые составили  $0,26 \pm 0,07$  нмоль/л,  $89,6 \pm 0,4$  МЕ/л,  $32,7 \pm 0,09$  МЕ/л соответственно.

Во второй группе пациенток инсулин и кортизол определяли методом РИА восьмикратно согласно следующему алгоритму: второй забор крови осуществляли на следующий день после первого, третий - на вторые сутки после второго, четвертый - на третьи после третьего и т. д. со сдвигом на один день. Забор крови из вены производили в 9 часов утра. Использовали коммерческие наборы РИО ИНСПГ<sup>125</sup>I (СП «Беларусь»), РИА-кортизол-ПР (СП «Беларусь»), РИА-эстрадиол-СТ (СП «Беларусь»), FSH IRMA («Immunotech»), LH IRMA («Immunotech»).

Оценку минеральной плотности

костной ткани проводили методом двойной фотонной рентгенологической абсорбциометрии на денситометре QDR4500 ELITE «Hologic». Средние значения T критерия в зоне  $L_1-L_{IV}$  у пациенток с хирургической постменопаузой составили  $-2,64 \pm 0,2$ , а с естественной  $2,71 \pm 0,9$ .

## Результаты и их обсуждение

Согласно результатам, полученным при обследовании первой группы больных, уровни кортизола и инсулина колеблются с околонедельной периодичностью 4,2 сут. ( $s=1,9$  сут) и 4,2 сут. ( $s=1,5$  сут) соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что даже после тяжелой операционной травмы их отклонения укладываются преимущественно в границы нормы (см. графики). Наблюдаемые амплитудные выбросы имеют краткосрочный характер. Разработанный нами алгоритм динамического обследования существенно ( $P<0,05$ ) увеличивал вероятность выявления этих сдвигов в условиях непостоянной длины периода.

Проведенное в соответствии с ним исследование женщин в постменопаузе с остеопорозом позволило выделить пять вариантов изменений структуры пространственно-временной организации функций:

I. Колебания уровней инсулина и кортизола происходят в пределах границ нормы. Этот вариант выявлен только у одной из 20 пациенток, то есть лишь в 5% случаев у женщин с остеопорозом в постменопаузе не наблюдалось даже кратковременных сдвигов содержания исследуемых показателей за рамки нормальных величин.

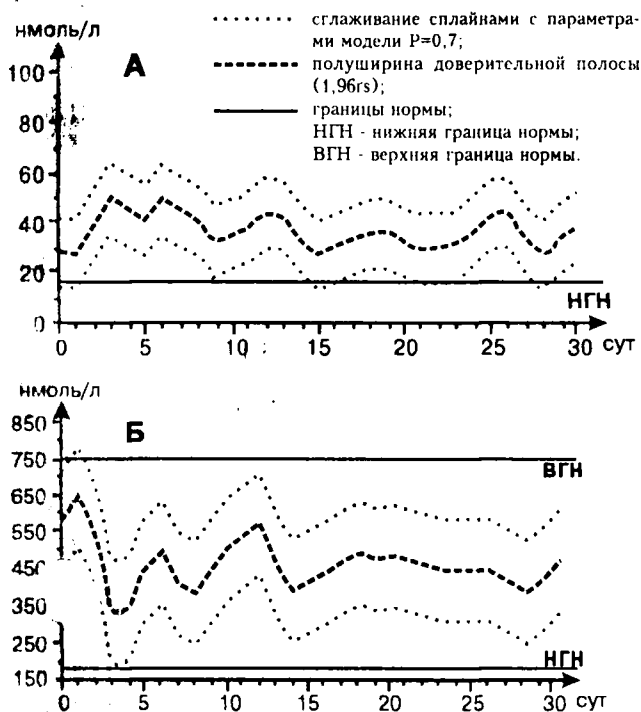
II. Периодическое снижение уровня инсулина (1-2 раза) установлено у 6 обследованных (30%).

III. Периодическое увеличение содержания кортизола имелось у 7 больных (35%), в основном сдвиг проявлялся 1-2 раза, и только у одной пациентки он демонстрировал постоянный характер.

IV. Периодическое понижение уровня инсулина и возрастание кортизола констатировано в 5 наблюдениях (25%). Преимущественно

## Результаты математического моделирования динамики уровней инсулина и кортизола в крови после ортопедических операций.

По горизонтальной оси - время после операции (сут.), по вертикальной оси - уровень гормонов в сыгортке крови (нмоль/л). А - динамика уровня инсулина, Б - динамика уровня кортизола.



то происходило 1-2 раза, причем отклонения концентрации показателей за пределы границ нормы чаще не совпадали по времени.

В. Периодическое повышение уровня обоих гормонов отмечено только у одной пациентки (5%).

Исходя из того, что у лиц с естественной и хирургической постменопаузой второй, третий и четвертый варианты эндокринных ответов встречались с одинаковой частотой, можно заключить, что биодлительности постменопаузы в ее возникновении роли. на характер сдвигов в поддержании инсулина и кортизола.

На основании полученных данных рассмотрим проблему причинности в патогенезе формирования остеопороза в постменопаузе. Каковы бы, результаты настоящего следствия свидетельствуют в пользу остеопенического действия инсулина и кортизола на фоне гипостроенного состояния. Однако, нашему мнению, подобный вывод неравномерен. Мы рассматриваем результаты как дополнительное свидетельство глубокого изменения структуры пространственно-временной организации функций во

всем организме, а остеопения, выключение репродуктивной системы, сдвиги в содержании половых гормонов, кортизола и инсулина есть только манифестация этого. Мы согласны с концепцией В. М. Дильмана [4], трактующего климакс как болезнь репродуктивного гомеостаза, и предлагаем рассматривать остеопороз как пространственную «фотографию» длительно существующих многогранных регуляторно-метаболических сдвигов, часть из которых носит краткосрочный, а часть - постоянный характер.

В этой связи понятна низкая эффективность медикаментозного лечения остеопороза, в том числе посредством гормонзаместительной терапии. Вряд ли кто-то подвержен сомнению необходимость в каждом конкретном случае патогенетически обоснованных индивидуальных мер. Однако отсутствие возможности детального обследования больных и полиэтиологичность формирования остеопоротических сдвигов не позволяют решить эту проблему. Именно поэтому мы считаем перспективным применение у данного контингента больных методов адаптационной медицины [1, 5].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А. С., Абелева Г. М. О возможностях неспецифической подготовки больных к плановым оперативным вмешательствам (некоторые соображения, основывающиеся на анализе литературы)//Травматол. и ортопед. России. - 1994. - N 1. - С. 134-146.
2. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В. Позиционные регуляторы костной ткани - основое ауторегуляторного механизма развития и воспроизведения остеопороза//Морфология. - 1991. - N 4 - С. 7-12.
3. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В., Емельянов В. Г. Формирование остеопоротически сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, ее диагностики и лечения). - СПб.: Ольга, 1998. - 67 с.
4. Дильман В. М. Четыре модели медицины. - Л.: Медицина, 1987. - 287 с.
5. Корнилов Н. В., Карпцов В. И., Новоселов К. А., Аврунин А. С. Адаптация организма к травме// Юбилейная научная сессия Саратовского НИИ травматологии и ортопедии. Сборник научных трудов. Саратов, 1995. - С. 99-106.
6. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. - М.: Медицина, 1995. - 300 с.
7. Lehman W., Solomons C., Hollister J. Calmodulin activity in corticosteroid-induced osteopenia // Clin. Orthop. - 1984. - N 187. - P. 300 - 307.
8. McNair P. et al. Bone mineral loss in insulin-treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis / P. McNair, S. Madsbad, M. Christiansen et al. // Acta Endocrinol. - 1979. - V. 90, N 3. - P. 463 - 472.
9. Warner J. et al. Studies of nontraumatic osteonecrosis. Manometric and histologic studies of the femoral head after chronic steroid treatment: an experimental study in rabbits / J. Warner, J. Philip, G. Brodsky et al. // Clin. Orthop. - 1987. - N 225. - P. 128 - 140.