

ОСОБЕННОСТИ СОЗРЕВАНИЯ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ЭСТРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ

У больных с врожденной неполноценностью яичников, в том числе с дисгенезией гонад, замедленное ремоделирование кости препятствует накоплению конечной, пиковой, плотности костной ткани и обуславливает отставание сроков созревания костной системы, что позволяет отнести этих пациентов к группе высокого риска развития таких последствий первичного остеопороза как переломы конечностей и позвоночника. В статье рассматриваются результаты обследования 142-х пациенток с различными формами дисгенезии гонад, для лечения которых были применены препараты, содержащие идентичные натуральным эстрогены (Дивина, Дивитрен, Дивигель). Полученные данные особенно важны для обоснования необходимости более раннего, чем это было принято до сих пор, устранения эстрогенного дефицита у больных с дисгенезией гонад.

Достоверно известно, что дефицит половых стероидов, прежде всего эстрогенов, приводит к прогрессирующему уменьшению плотности костной ткани вплоть до развития остеопороза у женщин любого возраста. Известно также, что у больных с врожденной неполноценностью яичников замедленное ремоделирование кости препятствует накоплению конечной, пиковой, плотности костной ткани и обуславливает задержку созревания костной системы. Подобные больные относятся к группе высокого риска развития таких последствий первичного остеопороза как переломы конечностей и позвоночника.

Среди патологических состояний репродуктивной системы женщины, сопровождающихся врожденным дефицитом эстрогенов, можно отметить гипогонадотропный гипогонадизм и дисгенезию гонад. Первому состоянию посвящено достаточное количество научных публикаций, что объясняется более частыми обращениями подобных больных к специалистам по поводу эндокринного бесплодия. Больные с дисгенезией гонад длительное время считались абсолютно бесплодными, так что лечебные мероприятия у них сводились лишь к обеспечению появления вторичных половых признаков, а также к увеличению роста у пациенток с синдромом Тернера.

В связи с созданием препаратов, содержащих идентичные натуральным эстрогены, появилась возможность пролонгированного использования заместительной гормональной терапии, в том числе у больных с дисгенезией гонад. Однако до настоящего времени среди специалистов не сложилось единого мнения о возрасте нача-

ла, виде заместительной гормональной терапии и длительности ее применения. Многие специалисты до конца не убеждены в преимуществе использования препаратов с натуральными эстрогенами по сравнению с синтетическим их аналогом этинилэстрадиолом. Одной из малоизученных сторон ЗГТ остается сравнительная оценка влияния натуральных и синтетических эстрогенов на процессы формирования костной системы у больных с первичным эстрогенным дефицитом в возрастном аспекте.

С целью разрешения вышеуказанных проблем нами обследованы 142 пациентки с различными формами дисгенезии гонад.

Для оценки возрастной динамики минеральной плотности костной ткани была использована рентгеновская остеоденситометрия, а для оценки степени биологической зрелости костной системы – определение показателей так называемого костного возраста.

Больные, получившие этинилэстрадиол, использовали его либо в виде препарата Микрофоллин-форте (50 мкг ЕЕ) в последовательности с норколутом или туриналом, либо в составе комбинированных оральных контрацептивов (КОК) 2-3 поколения. Натуральные эстрогены были применены в составе препаратов компании «Орион корпорейшн ОРИОН ФАРМА» (Финляндия) Дивина, Дивитрен, содержащих эстрадиола валерат, или Дивигель, содержащего микронизированную форму 17-β-эстрадиола. В последнее время предпочтение было отдано Дивигелю благодаря удобству его использования в виде трансдермального геля, хорошей переносимости препарата и незначитель-

Распределение больных с дисгенезией гонад различных возрастных групп с учетом соответствия костного возраста календарному до и на фоне ЗГТ

Величина отставания костного возраста от календарного	Количество больных до ЗГТ (в %)	Количество больных на фоне ЗГТ (в %)	Достоверность различий
Возраст от 12 до 15 лет (n=21)			
Отставание отсутствует	-	-	-
Отставание 1 год	19,0%	19,0%	$P > 0,05$
1,5 года	19,0%	23,8%	$P > 0,05$
2 года	23,8%	28,6%	$P > 0,05$
2,5 года	28,6%	23,8%	$P > 0,05$
3 и более лет	9,6%	4,8%	$P < 0,05$
Возраст от 16 до 18 лет (n=38)			
Отставание отсутствует	15,8%	18,4%	$P > 0,05$
Отставание 1 год	13,2%	13,2%	$P > 0,05$
1,5 года	15,8%	18,4%	$P > 0,05$
2 года	18,4%	23,6%	$P > 0,05$
2,5 года	23,6%	21,1%	$P > 0,05$
3 и более лет	13,2%	5,3%	$P < 0,05$
Возраст старше 18 лет (n=46)			
Отставание отсутствует	26,1%	47,8%	$P < 0,05$
Отставание 1 год	13,0%	17,4%	$P > 0,05$
1,5 года	19,6%	13,0%	$P > 0,05$
2 года	13,0%	8,7%	$P > 0,05$
2,5 года	17,4%	10,9%	$P > 0,05$
3 и более лет	10,9%	2,2%	$P < 0,05$

ному количеству побочных реакций. Следует отметить, что все больные наряду с эстрогенами получали тироксин и комплекс витаминных препаратов с минералами. Минимальная продолжительность лечения составила 12 месяцев.

В нашем исследовании оказалось возможным оценить динамику костного возраста до и спустя минимум 1,5-2 года после начала заместительной гормональной терапии у 105, а динамику результатов денситометрии – у 48 из 142 больных.

В соответствии с международной классификацией по возрастной периодизации жизни женщины все больные были распределены на 3 подгруппы: 12-15-летних, 16-18-летних девушек и пациенток старше 18 лет.

При анализе костного возраста оказалось, что во всех возрастных подгруппах не было отмечено значимых отличий темпов созревания костной системы до и на фоне заместительной гормональной терапии (табл. 1).

Лишь у больных старше 18 лет, получавших ЗГТ не менее 2 лет,

практически в 2 раза выросло число больных с закрытыми зонами роста (с 17,4% до 30,4%) и в 3-4 раза уменьшилось число больных с отставанием костного возраста на 3 и более лет (с 15,2% до 4,3%).

Сопоставление результатов применения препаратов, содержащих синтетические и натуральные эстрогены, позволило выявить, что у больных 12-18-летнего возраста статистически значимая разница темпов созревания костной системы отсутствует. Вместе с тем, у больных старше 18 лет для обес-

Динамика костного возраста у больных с дисгенезией гонад на фоне приема синтетических и натуральных эстрогенов в составе ЗГТ

Динамика костного возраста	Кол-во больных, принимавших синтетические эстрогены (в %)	Кол-во больных, принимавших натуральные эстрогены (в %)	Достоверность различий
Возраст с 12 до 15 лет			
«Замедленная» динамика	6,7%	-	$P > 0,05$
«Синхронная» динамика	86,6%	100%	$P > 0,05$
«Ускоренная» динамика	6,7%	-	$P > 0,05$
Возраст с 15 до 18 лет			
«Замедленная» динамика	-	-	-
«Синхронная» динамика	78,3%	80%	$P > 0,05$
«Ускоренная» динамика	21,7%	20%	$P > 0,05$
Возраст старше 18 лет			
«Замедленная» динамика	-	-	-
«Синхронная» динамика	55,2%	29,4%	$P < 0,05$
«Ускоренная» динамика	44,8%	70,6%	$P < 0,05$

печения физиологической динамики костного возраста более эффективными оказались препараты, в состав которых включены натуральные эстрогены (табл. 2).

Полученные данные особенно важны для обоснования необходимости более раннего, чем это было принято до сих пор, устранения эстрогенного дефицита у больных с дисгенезией гонад.

Значимость своевременной коррекции гормонального профиля больных с дисгенезией гонад подтвердилась результатами определения минеральной плотности костной ткани у 48 пациенток. Среди обследуемых оказалось 24 девушки с «типичной» формой дисгенезии гонад, 12 – с «чистой», 12 – с «асимметричной» формой. Возраст обследуемых колебался от 12 до 29 лет.

Для исследования были отобраны больные, либо никогда не получавшие ЗГТ в виде эстроген-гестагенных препаратов, либо получавшие ее короткое время (не более 6 месяцев), что не могло суще-

ственно повлиять на изменение костного метаболизма.

Из 48 обследуемых у 42 пациенток (87,5%) показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) были ниже возрастных нормативов. Причем у 32 девушек (76,2%) была выявлена остеопения и у 10 (23,8%) – остеопороз. Только у 6 девушек (12,5%) минеральная плотность костной ткани соответствовала возрастной норме.

Полученные данные убедительно говорят о том, что дефицит половых гормонов у больных с дисгенезией гонад прямо или косвенно влияет на параметры МПКТ.

В таблице 3 представлены сводные данные о состоянии костной ткани у больных с различными формами дисгенезии гонад. Как видно из представленных данных, среди больных со всеми формами дисгенезии гонад случаи снижения минерализации костей вплоть до остеопороза встречаются значительно чаще, чем у их здоровых сверстниц. У больных с

«типичной» и «чистой» формами частота изменения МПКТ практически одинакова. Напротив, в отличие от других форм, почти у половины больных с «асимметричной» формой дисгенезии гонад показатели МПКТ соответствуют возрастным нормам.

Данную особенность можно объяснить стимулирующим влиянием тестостерона на остеогенез у больных с «асимметричной» формой, в кариотипе которых имеется Y-хромосома. Резкое отличие случаев снижения МПКТ у больных с «чистой» формой от больных с «асимметричной» в нашем исследовании можно объяснить тем, что ни у одной из обследованных нами больных в кариотипе не было Y-хромосомы.

Определение средних значений концентрации эстрадиола в крови обследуемых показало, что в подгруппах с нормальными значениями МПКТ, с остеопенией, а также с остеопорозом эти значения статистически не отличались. При различных вариантах

Распределение больных с различными формами дисгенезии гонад с учетом минеральной плотности костной ткани

Форма дисгенезии гонад	МПКТ соответствует возрастной норме (%)	Остеопения (%)	Остеопороз (%)
«Типичная» форма, n=24	16,6%	41,7%	41,7%
«Чистая» форма, n=12	16,6%	33,4%	50,0%
«Асимметричная» форма, n=12	50%	33,4%	16,6%
Достоверность различий	P1-P2>0,05	P1-P2>0,05	P1-P2>0,05
	P1-P3<0,05	P1-P3>0,05	P1-P3<0,05
	P2-P3<0,05	P2-P3>0,05	P2-P3<0,05

изменения МПКТ не отличались между собой и уровни тестостерона (табл. 4). Полученные данные свидетельствуют о том, что степень выраженности дистрофических процессов костной системы у девушек с дисгенезией гонад зависит в большей степени не от эстрогенной недостаточности и стимулирующего влияния на остеогенез тестостерона при наличии Y-хромосомы, а от длительности периода, во время которого оказывалось влияние гипострогении на костную систему.

При сравнении возраста обследуемых больных было выявлено, что среднее значение возраста в группе с показателями МПКТ, соответствующими возрастным нормам, составило $14,6 \pm 1,7$ года. Средний возраст у больных с остеопенией составил $17,9 \pm 2,1$ года, у больных с остеопорозом – $19,2 \pm 1,1$ года.

С целью выявления возрастных особенностей формирования патологии МПКТ с различной степенью нарушения костного метаболизма от нормативных параметров до остеопороза больные были распределены по 2-м возрастным подгруппам: моложе 18 лет и 18 лет и старше.

Среди больных моложе 18 лет оказалось 13 девушек со сниженной плотностью костной ткани (12 с остеопенией и 1 – с остеопорозом).

Лишь 4 больные имели МПКТ, соответствующую возрастной норме. В подгруппе больных старше 18 лет остеопения была выявлена у 20 и остеопороз – у 9 из 31 пациенток.

Из приведенных данных отчетливо видно, что изменение МПКТ у больных с дисгенезией гонад в значительной мере зависит от возрастного фактора. Чем старше больная, тем вероятнее риск развития остеопороза на фоне эстрогенного дефицита.

При анализе результатов денситометрии обратило на себя внимание отсутствие существенных отличий в показателях минеральной плотности костной ткани у больных, получавших натуральные и синтетические эстрогены в составе ЗГТ. Вместе с тем оказалось, что две из 4-х пациенток, имевших нормальную МПКТ, начали лечение с приема Дивитрена, который принимали 2 года, одна – с Марвелона (30 мкг ЕЕ/150 мкг ДЗГ), принимаемого в течение 5 лет, и одна с двухлетнего курса Микрофоллина-форте. Из 10 больных с остеопенией все женщины длительно (2-9 лет) принимали комбинированные оральные контрацептивы 2-го поколения или Микрофоллин-форте. В группе из 10 больных с остеопорозом 7 пациенток в течение 2-5 лет принимали Микрофоллин-форте и

лишь 3 больные 6-12 месяцев принимали Дивину.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости комплексного анализа состояния костной системы у больных с дисгенезией гонад, позволяющего выбрать наиболее оптимальный возраст начала гормонального воздействия. Если бы отсутствие гонад было диагностировано у всех больных в 9-11 лет, то, на наш взгляд, была бы возможность своевременной коррекции как полового созревания, так и полноценного физического развития с достижением наиболее оптимальных возрастных стандартов роста.

Создается впечатление, что при синдроме Шерешевского – Тернера лечение можно начинать с 11-12 лет в целях стимуляции роста скелета в длину и обеспечения наиболее приближенного к физиологическому процессу накопления плотности массы костной ткани. Для этих целей мы считаем целесообразным трансдермальное применение натуральных эстрогенов (Дивигель) с учетом индекса массы тела и степени остеопороза.

Опасения о преждевременном закрытии зон роста на фоне приема натуральных эстрогенов, на наш взгляд, не совсем обоснованы.

У девушек с «чистой» и «смешанной» формами ДГ возраст, при

Особенности костного метаболизма у больных с дисгенезией гонад в зависимости от содержания эстрадиола и тестостерона в плазме крови

Характеристика костного метаболизма	Концентрация эстрадиола в плазме крови (пмоль/л)	Концентрация тестостерона в плазме крови (нмоль/л)
Норма (n=8)	49,6 (28,0-69,1)	1,9 (0,9-2,4)
Остеопения (n=20)	42,1 (23,3-65,6)	1,4 (1,1-1,7)
Остеопороз (n=20)	38,9 (22,5-53,4)	2,1 (1,2-2,3)
Достоверность различий	P1-P2>0,05	P1-P2>0,05
	P1-P3>0,05	P1-P3>0,05
	P2-P3>0,05	P2-P3>0,05

котором целесообразно начинать прием ЗГТ, должен определяться с учетом длины тела. У высокорослых девушек оптимально более раннее начало (в 9-10-летнем календарном возрасте) приема эстрогенных препаратов. При этом требуется индивидуальный подбор препарата с учетом уровня эстрадиола в плазме крови, динамики роста и темпов закрытия зон роста.

При позднем обращении больных тактика ведения должна проводиться с учетом роста и результатов оценки костного возраста. У больных с отставанием костного возраста от календарного более чем на 2 года и низким ростом показано комбинированное применение ЗГТ с использованием натуральных эстрогенов, тироксина и поливитаминов. У высокорослых больных 16 и старше лет с низким костным возрастом для быстрого появления вторичных половых признаков и замедления увеличения длины тела предпочтение следует отдать Дивитрону. В случаях соответствия костного и календарного возраста у высокорослых больных с дисгенезией гонад в лечебных целях можно принимать как двухфазные препараты, разработанные для ЗГТ (Дивина), так и трансдермальные эстрогены (Дивигель) в сочетании с дидрогестероном (Дюфастон).

Литература

1. Дзеранова Л.К. Генерализованный остеопороз при синдроме «чистой» агенезии гонад // Остеопороз и остеопатии. – 2000, №1. – С. 43-44.
2. Ермакова И.П. Лабораторная диагностика обмена минеральных веществ // Остеопороз и остеопатии. – 2000, №2. – С. 41-48.
3. Рожинская Л.Я. Остеопенический синдром при гипоталамо-гипофизарных заболеваниях // Нейроэндокринология / Под ред. проф. Е.И. Маровой. – Ярославль: Диа-пресс, 1999. – С. 423-484.
4. Chen M.M., Yeh J.K., Aloia J.F. Skeletal alterations in hypophysectomized rats // Anat. Rec. – 1995. – P. 8-12.
5. Schonau T. Pediatric osteology: new development in diagnostics and therapy. – Amsterdam: Elsevier, 1996.
6. Kanis J.A. Treatment of osteoporosis in elderly women // J. Med. – 1995. – Vol. 98. – P. 60-66.