© Коллектив авторов, 2006

В.М. Пискорская, Д.А. Бижанова, Т.Г. Дядик

ДЕНСИТОМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД

Государственное учреждение Российская детская клиническая больница Росздрава, Российский государственный медицинский университет, Москва

Проведено комплексное обследование и лечение 43 девочек в возрасте от 15 до 18 лет с первичной аменореей и отсутствием полового развития (все пациентки с подтвержденной дисгенезией гонад). Установлена высокая информативность денситометрии в оценке минеральной плотности костей и выборе тактики лечения при данной патологии. Полученные данные свидетельствуют о том, что среди данной группы больных частота остеопении и остеопороза достаточно высока.

Authors performed complex examination and treatment of 43 patients aged 15–18 years with a primary amenorrhea and absence of puberty signs (all the patients had proved dysgenesis of gonads). Authors showed high informative value of diagnostic two – power X-ray absorbsiometria in diagnosis and treatment of patients with a primary amenorrhea. The received data show that among the patients with a dysgenesis of gonads the decrease of a bone mass is more frequent (osteopenia, osteoprosis) than in heathy girls.

Развитие костной ткани начинается у эмбриона и интенсивно продолжается после рождения, обеспечивая интенсивный рост костей в детском и подростковом возрасте. Основными модуляторами гормона роста являются половые стероиды, которые оказывают прямой эффект на рост кости [1, 2].

Имеющиеся в настоящее время данные о накоплении костной минеральной массы в детском и подростковом возрасте свидетельствуют о том, что на фоне линейного роста в костной ткани в большей степени происходит нарастание минеральных компонентов и в меньшей – процесс повышения собственно костной плотности [3]. Причем эти показатели могут значительно варьировать в зависимости от возраста пациента. Считается установленным, что наибольшее накопление объема костной массы совпадает с III–IV стадиями полового созревания по Таннеру [4, 5]. Увеличение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) становится выраженным к 14–15 годам, достигая своего пикового значения к 18-летнему возрасту [6].

Для нормального скелетного роста необходим адекватный эндокринный статус с достаточно уравновешенным синтезом гипофизарных, яичниковых, надпочечниковых и тиреоидных гормонов [7, 8]. Попытки выявить взаимосвязь МПКТ, уровня физического развития и полового созревания в основном проводились у детей с вторичным остеопорозом, эндокринными заболеваниями, у девочек-спортменок или в близнецовых группах, в то время как изучению МПКТ у девочек с первичной аменореей (ПА) посвящены лишь единичные исследования [9].

Механизмы взаимосвязи половых гормонов, в частности эстрогенов, с ростом костей и их минерализацией в подростковом возрасте недостаточно ясны. Но сравнительное исследование минеральной плотности поясничного отдела позвоночника, проведенное V. Gilsanz и соавт. [10] у девочек с регулярным менструальным циклом и ПА, показало, что при нормальном уровне эстрогенов плотность костной ткани примерно на 17% выше, чем при низких показателях этих гормонов при ПА [11, 12].

Наиболее показательной моделью ПА с выраженной недостаточностью эстрогенных влияний являются пациентки с отсутствием полового развития.

Цель нашей работы состояла в определении значения денситометрии в оценке МПКТ и выборе препарата для проведения длительной заместительной гормонотерапии (ЗГТ) у пациенток с ПА и отсутствием полового развития.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 43 пациентки с ПА и отсутствием полового развития в возрасте от 15 до 18 лет, которые были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 24 девочки с типичной формой дисгенезии гонад (синдром Шерешевского – Тернера, кариотип 45 XO); 2-ю группу составили 19 пациенток с чистой формой дисгенезии гонад (синдром Свайера, кариотип 46 XV).

Обследование проводили по следующему плану: анализ данных анамнеза жизни и заболевания, предъявляемых жалоб, оценка физического и полового развития

на момент обращения (массо-ростовой индекс – МРТ, индекс массы тела – ИМТ), степень выраженности вторичных половых признаков (ВПП), гинекологический статус, подсчет кариопикнотического индекса эпителия влагалища); УЗ-сканирование органов малого таза; определение параметров гормонального профиля; рентгенография кистей рук; денситометрия; консультации специалистов (генетик, эндокринолог).

МПКТ определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) в области поясничного отдела позвоночника (L_2–L_4). Оценку МПКТ проводили остеоденситометром последнего поколения DPX-MD+ фирмы Lunar. Программное обеспечение прибора для остеоденситометрии снабжено дополнительными референтными базами – нормативными показателями по полу и возрасту, так называемыми педиатрическими программами. Наличие «детской программы» позволило объективно сравнивать фактические показатели МПКТ с соответствующими значениями референтной базы для конкретного пола и возраста.

В педиатрической практике диагностическое значение для выявления остеопороза (остеопении) имеет Z-критерий. Этот интегральный показатель костной минеральной плотности (Z-score) характеризует МПКТ обследуемого ребенка по отношению к средневозрастной норме детей аналогичного пола и возраста и выражается в единицах стандартных отклонений (SD). Учитывая особенности строения и роста скелета у детей, возрастные изменения костной минерализации изучали в поясничном отделе позвоночника, преимущественно состоящем из губчатого вещества.

Согласно рекомендациям группы экспертов ВОЗ по остеопорозу (WHO, 1994) нормативными значениями минерализации костной ткани принято считать степень деминерализации, определяемой при снижении МПКТ в пределах первого стандартного отклонения (SD) от референтного значения (Z-score>1 SD), остеопенией – снижение костной массы до значений Z-score <1 SD>2,5 SD, а остеопорозом – снижение МПКТ до значений Z-score <2,5 SD в сочетании с одним или более переломами.

Измерение МПКТ прибором DEXA позволяет прогнозировать риск возникновения переломов и характер изменений МПКТ у данного больного с возрастом или на фоне проводимого лечения.

Результаты и их обсуждение

Все пациентки на момент поступления предъявляли жалобы на отсутствие ВПП.

Средний возраст на момент поступления составил 16,4± 0,8 года, что свидетельствует о достаточно поздней выявляемости данной патологии. Средние значения роста у девочек с типичной формой дисгенезии гонад составили 141,8±6,4 (130–150) см, средний показатель массы тела – 40,7±5,2 (28–50) кг. У пациенток с чистой формой дисгенезии гонад средние значения роста составили 178,3±4,7 (164–187) см, массы тела – 55,7±6,1 (46–70) кг. Средние показатели ИМТ и МРТ у всех пациенток колебались в пределах – 23,4±2,9 кг/м^2 и 89,7±3,4 кг/м соответственно.

Средний показатель костного возраста при рентгенологическом исследовании кистей рук у пациенток с синдромом Шерешевского – Тернера составил 12,5±1,2 лет, т.е. отставал примерно на 4–4,5 года от здоровых сверстниц, и в 70,8% случаев наблюдений зоны роста были закрыты. У больных с чистой формой дисгенезии гонад также отмечено отставание костного возраста на 3 года (13,7±1,5 года), и во всех наблюдениях зоны роста оставались открытыми.

Анализируя показатели гормонального профиля крови, были выявлены следующие особенности: значительное повышение показателей гонадотропных гормонов на фоне резкого снижения показателей эстрадиола. У девочек с синдромом Шерешевского – Тернера средний уровень эстрадиола составил 49,5±2,8 пмоль/ (при норме 28–179 пмоль/л), показатели ФСГ – 99,2±13,1 МЕ/л (при норме 5–15 МЕ/л), ЛГ – 27,6±2,8 МЕ/л (при норме 3–12 МЕ/л). Для больных с синдромом Свайера средний уровень эстрадиола составил 54,7±7,7 пмоль/л, ФСГ – 137,3±28,3 МЕ/л, ЛГ – 121,5±17,7 МЕ/л.

При УЗИ внутренних половых органов у всех пациенток отмечалось значительное уменьшение всех показателей по сравнению с нормативами для подростков данных возрастных групп. Так, размеры матки соответствовали таковым у девочек 9–10-летнего возраста. Изучение эхографической картины позволило установить, что у всех наблюдавшихся матка представляла собой тяж, шейка матки не дифференцировалась, у 88% слизистая оболочка тела матки отсутствовала. Гонады определялись на границе входа в малый таз как тяжеподобные эхонегативные структуры. Однако в послеоперационном периоде у 4 девочек при гистологическом исследовании гонад были выявлены микроопухоли (у 4 – гонадобластомы, у одной – дисгерминома), которые не удалось визуализировать при УЗИ. Достоверных отличий в размерах матки в зависимости от состояния гонад по данным эхографического исследования также выявлено не было.

При денситометрии поясничного отдела позвоночника у девочек с ПА на фоне отсутствия полового развития был установлен значительный разброс индивидуальных значений. Результаты МПКТ у 13 (54,1%) пациенток с типичной формой дисгенезии гонад свидетельствовали о наличии выраженного остеопороза – Z-score=4,2±0,2 SD, причем у 6 из наблюдавшихся имелось указание на переломы костей в анамнезе. У 11 (45,8%) пациенток выявлена остеопения – Z-score=1,9 ±0,1 SD. При оценке МПКТ у 7 (36,8%) девочек с чистой формой дисгенезии гонад данные интегрального показателя Z-score (3,8±0,1 SD) указывали на выраженный остеопороз, у 12 (63,1%) пациенток Z-score (1,8±0,3 SD) – на наличие остеопении.

Результаты проведенного обследования свидетельствуют о наличии значительных нарушений костного метаболизма у девочек-подростков с ПА

и отсутствием полового развития, которые имеют высокий риск развития переломов в течение жизни и различные отклонения в скелете еще до пубертата. В связи с чем длительная ЗГТ у таких больных должна назначаться не только с учетом восполнения гормонального профиля и формирования женских морфотипических особенностей, но и приводить к нормализации МПКТ путем выбора препарата, который обладает антирезорбтивным действием, т.е. замедляет прогрессирование потери костной ткани.

Первый этап терапии девочек с типичной формой дисгенезии гонад (синдром Шерешевского – Тернера) начинался с назначения малых доз эстрогенов (продолжительностью не менее 6 мес.) до появления ВПП и регулярной менструальноподобной реакции. У девочек с чистой формой дисгенезии гонад (синдромом Свайера) лечение начиналось с хирургического двустороннего удаления гонад с маточными трубами путем лапароскопии. После получения результатов гистологического исследования операционного материала и исключения микроопухолей проводили терапию высокодозированными эстроген-гестагенными препаратами с содержанием этинилэстрадиола 50 мкг (продолжительностью не менее 6 мес.) до появления ВПП, регулярной менструальноподобной реакции и закрытия зон роста.

В качестве ЗГТ у пациенток с ПА и отсутствием полового развития, учитывая наличие матки у этих больных, нами был выбран двухфазный гормональный препарат Дивина. Лечение препаратом имитирует нормальный менструальный цикл, так как содержит 2 мг эстрадиола валерата и 10 мг медроксипрогестерона ацетата.

Для оценки эффективности терапии всем наблюдавшимся было рекомендовано проведение контрольной денситометрии через 12 мес.

У 20 пациенток, которым удалось провести контрольную денситометрию через год от начала терапии, показатели Z-score колебались в пределах 1,5–2,5 SD, что свидетельствовало об уменьшении темпов снижения МПКТ.

Таким образом, длительная ЗГТ препаратом Дивина у девочек с ПА и отсутствием полового развития, основываясь на результатах денситометрии, позволила создать условия для наиболее полноценного и своевременного восполнения структуры кости, сохранения и поддержания костной системы в рамках физиологических параметров в дальнейшие годы жизни женщины. Полученные нами результаты свидетельствует о высокой значимости денситометрии как метода оценки МПКТ и выбора адекватной ЗГТ девочек с первичным дефицитом эстрогенов, что позволит решить проблему улучшения качества жизни пациенток с дисгенезиями гонад.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гуркин Ю.А., Кузнецова М.Н.* Гинекология детей и подростков. Руководство для врачей. – Л., Медицина, 1988. – С. 296.

2. *Fujii K. et al.* Relationship between change in BMI with age and delayted menarche in female athletes. J. Physiol. Antropol. Appl. Human Sci. 2003; 22, 2: 97–104.

3. *Ford M.A., DiBrezzo R., Cho H.K.* Bone densitometry in assessment of bone mineral density. J. Ark. Med. Soc. 2001; 98, 3: 86–88.

4. *Cowell C.T.,Woodehead H.J.,Brody J.* Bone markers and bone mineral density during growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. Horm. Res. 2000; 54; Suppl. 1: 44–51.

5. *Ellis K.J. et al.* Z-score prediction model for assessment of bone mineral content in pediatric diseases. J. Bone Miner. Res. 2001;16, 9: 1658–1664.

6. *Boot A.M.,de Ridder M.A.J.,Pols H.A. et al.* Bone mineral density in children and adolescent: relation to puberty, calcium intake and physical activity. J. of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997; 82, 1: 57–62.

7. *Щеплягина Л.А., Цаболова И.К., Богатырева А.О.* Актуальные проблемы подростковой медицины. / Под ред. А.Г. Румянцева, Д.Д. Панкова – М., Медпрактика, 2002. – С. 110–117.

8. *Bachrach L.K.* Acquisition of optimal bone mass in childhood and adoleseence. Trends Endocrinol. Metab. 2001; 12, 1: 22–28.

9. *Руднева Т.В.* Состояние костной системы у больных с различными формами дисгенезии гонад и женским фенотипом на фоне заместительной гормонотерапии: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 2002.

10. *Gilsanz V.,Gibbens D.T.,Roe T.F. et al.* Vertebral bone density in children: effect of puberty. Radiology. 1988; 166: 847–850.

11. *Pozo J., Argente J.* Ascertaiment and treatment of delayed puberty. Horm. Res. 2003; 15, 2: 168–178.

12. *Van Ceoverden S.C., De Ridder C.M., Roots J.C.* Pubertal Maturation characteristics and rate bone mass development longitudinally toward menarche. J. Bone Res. 2001; 16, 4: 748–774.