

ОСТЕОПОРОЗ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

А. А. ГАВИСОВА¹, А. Г. БУРДУЛИ², М. А. ОЛЬХОВСКАЯ³¹к.м.н., младший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии²аспирант отделения гинекологической эндокринологии³к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии

ФГУ «НЦ АГ и П им. В. И. Кулакова Минздравсоцразвития РФ», г. Москва, 117997, ул. Опарина, дом 4

Доминирующее влияние половых гормонов отмечено в пубертатном и репродуктивном периодах жизни женщины. При дефиците эстрогенов (аменорея) у молодых женщин возможно развитие и остеопении, и остеопороза. Оценку минеральной плотности кости (МПК) проводили при помощи остеоденситометрии по Т-критерию. Ретроспективно изучены данные 234 пациенток с аменореей различного генеза. Средний возраст составил $31,8 \pm 0,7$ лет, средняя продолжительность аменореи $6,4 \pm 1,2$ лет. Самая высокая частота остеопороза была выявлена у пациенток моложе 30 лет с дисгенезией гонад (ДГ) — в 31,7% случаев и при гипогонадотропной аменорее (ГГА) — у 17,9% женщин. Неизменная МПК и остеопения чаще встречались у пациенток старше 30 лет с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) — в 17,2% ($n=16$) ($p<0,05$) и в 48,4% ($n=45$), по сравнению с другими группами. Наиболее выраженные изменения МПК наблюдаются в LI-LIV поясничного отдела позвоночника и дистального отдела предплечья ($p<0,05$) во всех группах, по сравнению с шейкой бедра. Для пациенток с ПНЯ и ГГА при длительности аменореи до 5 лет были характерны менее выраженные изменения МПК исследуемых сегментов по сравнению с пациентками с аменореей более 5 лет. Таким образом, всем пациенткам при аменорее (дефиците эстрогенов) показано проведение остеоденситометрии. Снижению МПК наиболее подвержены сегменты скелета, в которых богато представлена губчатая ткань: поясничный отдел позвоночника и дистальный отдел предплечья. На состояние МПК оказывает влияние длительность аменореи и своевременно начатая гормональная терапия.

Ключевые слова: остеопороз, аменорея, длительность аменореи.



В последнее десятилетие интенсивно изучается взаимосвязь репродуктивной и костной систем [4, 9]. Установлено, что в период менархе под влиянием половых гормонов начинается торможение роста в длину за счет блокады зон роста. В репродуктивном возрасте под влиянием циклического выделения эстрогенов и прогестерона к 18—20 годам формируется пиковая масса костной ткани [1], которая также находится под влиянием и других гормонов и факторов в организме. В пубертатном и репродуктивном возрастах, особенно в период формирования пиковой костной массы отмечено доминирующее влияние половых гормонов на костную ткань. Поэтому при дефиците половых гормонов при аменорее нарушается формирование пиковой костной массы, а также возможно развитие остеопении и остеопороза [6]. Большинство исследований посвящено оценке состояния минеральной плотности кости (МПК) и методам коррекции в постменопаузе [7, 2, 3]. В меньшей степени изучена проблема потери костной массы при аменореях различного генеза.

В связи с этим целью исследования явилась оценка состояния костной ткани в зависимости от возраста, длительности аменореи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе представлен ретроспективный анализ 234 женщин в возрасте от 20 до 40 лет с аменореей различного генеза: с дисгенезией гонад, преждевременной недостаточностью функции яичников, с гипогонадотропной аменореей. В исследование не вошли женщины с маточной формой аменореи; синдромом Рокитанского-Кюстера, синдромом гиперторможения яичников (прием КОК, фенотиазина и т.д.), ятрогенной аменореей (операции, химио- и лучевая терапия), психогенная аменорея, аменорея на фоне эндокринной патологии (заболевания щитовидной железы, болезнь Иценко-Кушинга, диабет). Средний возраст пациенток составил $31,8 \pm 0,7$ лет, средняя продолжительность аменореи — $6,4 \pm 1,2$ лет.

Состояние минеральной плотности кости (МПК) оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской

абсорбциометрии на денситометре «Lunar» в поясничном отделе позвоночника (LI-LIV), в шейке бедра (Neck) и в дистальном отделе предплечья (ДОП). По определению ВОЗ, снижение МПК до $-2,5$ SD и меньше свидетельствует об остеопорозе, от -1 до $-2,5$ SD соответствует остеопении, до -1 SD — неизменная минеральная плотность кости.

Общепринято, что ведущую роль в снижении МПК у молодых женщин при аменореях играет дефицит эстрогенов, как и в постменопаузе. Согласно критериям ВОЗ диагностика остеопороза у женщин в постменопаузе проводится по Т-критерию (уровень доказательности А) [12], а для молодых женщин рекомендовано применение Z-критерия, но мы сочли целесообразным использовать Т-критерий, так как согласно нашим данным применение Z-критерия не позволяет проводить раннюю диагностику снижения МПК у женщин при аменореях (гипогонадизме). В последующем, когда данные пациентки входят в старшую возрастную группу, отмечается выраженное снижение плотности кости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика обследованных групп представлена в табл. 1.

Таблица 1.
Клиническая характеристика пациенток с аменореями различного генеза

Параметр	ДГ n=63	ПНЯ n=93	ГГА n=78
Возраст	$28,6 \pm 1,6$	$35,1 \pm 0,7$	$28,1 \pm 0,6$
Вес	$49,2 \pm 1,6$	$60,2 \pm 2,8$	$54,3 \pm 2,2$
Рост	$153,2 \pm 3,4$	$163,7 \pm 1,1$	$166,1 \pm 2,1$
ИМТ, кг/м ²	$21 \pm 0,3$	$23,1 \pm 1,2$	$20,3 \pm 0,8$
Длительность аменореи	$15,2 \pm 3,4$	$5,3 \pm 1,1$	$5,5 \pm 1,2$
Возраст наступления аменореи	$15,5 \pm 0,5$	$27,4 \pm 2,1$	$19,5 \pm 1,5$

ДГ — дисгенезия гонад

ПНЯ — преждевременная недостаточность яичников

ГГА — гипогонадотропная аменорея

Как следует из табл. 1, возраст наступления аменореи при преждевременной недостаточности яичников был самый поздний — $27,4 \pm 2,1$ года, поэтому возраст обращения и вес был выше, чем в других группах.

Обследуемые женщины были разделены на 2 группы до и старше 30 лет (табл. 3). Это деление было обусловлено возрастом окончательного формирования пиковой костной массы [10].

Таблица 3.

Состояние костной ткани у пациенток с аменореями различного генеза моложе и старше 30 лет

МПК по Т-критерию	ДГ N=63	ПНЯ N=93	ГГ N=78
Норма до 30 лет	4 (6,3%)	4 (4,3%)*	10 (12,8%)
старше 30 лет	4 (6,3%)	16 (17,2%)	6 (7,7%)
Остеопения до 30 лет	17 (27%) *	10 (10,7%)*	28 (35,9%)*
старше 30 лет	10 (15,9%)	45 (48,4%)	12 (15,4%)
Остеопороз до 30 лет	20 (31,7%) *	4 (4,3%)*	14 (17,9%)*
старше 30 лет	8 (12,7%)	14 (15,1%)	8 (10,3%)

* $p < 0,05$ — по сравнению с другой возрастной группой

Анализ распределения МПК пациенток с аменореями в зависимости от возраста показал, что самая высокая частота остеопороза у пациенток моложе 30 лет с дисгенезией гонад — в 31,7% случаев ($p < 0,05$) и при гипогонадотропной аменорее — у 17,9% женщин.

Неизменная МПК чаще встречалась у пациенток старше 30 лет с преждевременной недостаточностью яичников — 16 (17,2%) ($p < 0,05$), тогда как при ДГ — у 4 (4,3%) и у 6 (7,7%) пациенток с гипогонадотропной аменореей. Остеопения чаще встречалась у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников старше 30 лет — у 45 (48,4%) и при гипогонадотропной аменореей до 30 лет — у 28 (35,9%) пациенток.

Кроме того, более детально были изучены средние значения МПК по Т-критерию в группе пациенток до 30 и после 30 лет с аменореями различного генеза и остеопорозом, представленные в табл. 4.

Таблица 4.

МПК у пациенток с остеопорозом при аменореях различного генеза в зависимости от возраста (n=68)

Среднее значение Т-критерия	ДГ n=28	ПНЯ n=18	ГГ n=22
Остеопороз моложе 30 лет	$-2,97 \pm 0,44^*$	$-3,36 \pm 0,65$	$-3,52 \pm 0,30^{**}$
старше 30 лет	$-2,80 \pm 0,52^*$	$-3,42 \pm 0,46$	$-3,88 \pm 0,25^{**}$

* $p < 0,05$ по сравнению с ПНЯ

** $p < 0,001$ по сравнению с ДГ

При сравнении средних значений МПК по Т-критерию пациенток моложе 30 лет обращает на себя внимание наличие наиболее низких значений МПК, соответствующих остеопорозу тяжелой степени, в группе пациенток с гипогонадотропной аменореей $-3,52 \pm 0,3SD$ по сравнению с МПК пациенток с дисгенезией гонад ($p < 0,001$) и с преждевременной недостаточностью яичников ($p < 0,05$). В группе пациенток старше 30 лет наблюдаются наиболее выраженные изменения МПК пациенток с гипогонадотропной аменореей, составив $-3,88 \pm 0,25SD$ (таблица 4).

При сопоставлении МПК пациенток моложе 30 лет с МПК старшей возрастной группы, выявлено, что у пациенток с гипогонадотропной аменореей и преждевременной недостаточностью яичников старше 30 лет МПК имеет более низкие значения по сравнению с плотностью кости пациенток до 30 лет ($p < 0,05$). Противоположные

результаты обнаружены у пациенток с первичной гипогонадотропной аменореей: МПК у пациенток с ДГ после 30 лет характеризуется более высокими значениями костной плотности, по сравнению с пациентками моложе, составив, соответственно $-2,80 \pm 0,52SD$ и $-2,97 \pm 0,44 SD$ ($p < 0,05$).

Таблица 5.

Состояние исследуемых сегментов в зависимости от длительности аменореи и генеза аменореи

МПК по Т-критерию	ДГ n=63	ПНЯ n=93	ГГ n=78
L1—L1V до 5 лет	$-2,02 \pm 0,3^*$	$-0,79 \pm 0,4$	$-1,23 \pm 0,5^*$
более 5 лет	$-1,68 \pm 0,6$	$-0,97 \pm 0,7$	$-1,38 \pm 0,4$
Neck до 5 лет	$-0,67 \pm 0,3$	$-0,46 \pm 0,3$	$-0,43 \pm 0,3$
более 5 лет	$-0,59 \pm 0,5$	$-0,49 \pm 0,1$	$-0,47 \pm 0,2$
ДОП до 5 лет	$-2,47 \pm 0,6^*$	$-1,38 \pm 0,15^*$	$-1,35 \pm 0,39^*$
более 5 лет	$-1,99 \pm 0,3$	$-1,59 \pm 0,27$	$-1,8 \pm 0,34$

* $p < 0,05$ по сравнению с МПК более 5 лет

Как видно из таблицы 5, наиболее выраженные изменения наблюдаются в поясничном отделе позвоночника L1—L1V и в дистальном отделе предплечья ($p < 0,05$), по сравнению с шейкой бедра, где снижение костной массы менее выражено независимо от генеза аменореи.

Анализ влияния длительности аменореи на показатели МПК (Т-кр) выявил низкие значения МПК у пациенток с ДГ до 5 лет в поясничном отделе позвоночника L1—L1V и дистальном отделе предплечья ($p < 0,05$), составив соответственно $-2,02 \pm 0,3$ и $-2,47 \pm 0,6SD$. Пациентки с ДГ и длительностью аменореи более 5 лет имели более высокие значения МПК по сравнению с МПК пациенток с ДГ менее 5 лет, составив (по Т-критерию) в L1—L1V и дистальном отделе предплечья $-1,68 \pm 0,6SD$ и $-1,99 \pm 0,3SD$ соответственно. При преждевременной недостаточности яичников и гипогонадотропной аменорее МПК у пациенток с длительностью аменореи менее 5 лет имеет менее выраженные изменения по сравнению с МПК пациенток и длительностью аменореи более 5 лет. Разницу между первичной и вторичной аменореей, по-видимому, можно объяснить замедлением потерь костной ткани, обусловленным приемом ЗГТ пациентками с дисгенезией гонад, так как они наиболее рано начинали гормонотерапию и длительно её получали (средняя длительность приема ЗГТ у пациенток с дисгенезией гонад составила $13,4 \pm 3,3$ года).

ОБСУЖДЕНИЕ

Остеопороз является системным заболеванием, тем не менее, степень снижения МПК при аменореях различного генеза проявляется неодинаково. Анализ распределения МПК пациенток до 30 лет и старше 30 лет показал, что самая высокая частота остеопороза выявлена у пациенток моложе 30 лет с ДГ в 31,7% случаев ($p < 0,05$) и с гипогонадотропной аменореей у 17,9% женщин. Тогда как остеопения чаще встречалась у пациенток старше 30 лет, большую часть которых составили 45 (48,4%) пациенток с ПНЯ. Измененная МПК чаще встречалась в группе пациенток старше 30 лет с ПНЯ — у 16 (17,2%). Данные результаты также объясняются частой первичной аменореей при ДГ и приемом гормонотерапии пациентками с ПНЯ.

До сих пор отсутствует единая точка зрения о том, с какого возраста начинается естественный процесс потери костной массы. Существует точка зрения о том, что костные потери появляются уже после 30 лет, хотя ряд авторов полагает, что МПК меняется после 35 лет [11, 5]. В нашем исследовании в подгруппе остеопороза более низкие

значения МПК (по Т-кр.) характерны для участниц старше 30 лет. Указанная закономерность была выявлена у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников и гипогонадотропной аменореей, тогда как у пациенток с дисгенезией гонад с возрастом отмечена тенденция к улучшению показателей МПК ($p > 0,05$). Безусловно, последние данные четко демонстрируют, что ЗГТ эффективна в профилактике остеопении и остеопороза, так как пациентки с ДГ имеют самый длительный прием гормонотерапии по сравнению с другими видами аменорей. Как известно, длительный прием ЗГТ (более 5 лет) оказывает как лечебный, так и профилактический эффект [7].

Анализируя зависимость показателей МПК от длительности аменореи, мы установили, что с увеличением продолжительности заболевания нарастает потеря плотности костной ткани как у пациенток с гипогонадотропной аменореей, так и с ПНЯ. Причем максимальная интенсивность снижения минеральной плотности кости зарегистрирована до 5 лет аменореи, что неоднократно было подтверждено другими исследователями у пациенток после овариэктомии и в постменопаузе [7, 2]. Поэтому именно в первые годы эстрогендефицита возможно предотвращение снижения МПК. При этом на отрезке более 5 лет наметилась некоторая тенденция к снижению костных потерь, которая оказалась недостоверной. Наоборот, у пациенток с дисгенезией гонад наметилось улучшение показателей МПК с увеличением продолжительности заболевания, скорее всего из-за приема экзогенных половых стероидов. У молодых женщин наиболее явно потери МПК проявляются в позвоночнике и дистальном отделе предплечья и менее — в проксимальном отделе бедра. Данные изменения также присутствуют у женщин старшей возрастной категории — менопаузального периода [8].

Таким образом, для профилактики развития постменопаузального остеопороза всем пациенткам с аменореями при дефиците эстрогенов показано проведение остеоденситометрии для ранней диагностики остеопороза. На состояние МПК у молодых женщин, помимо дефицита женских половых гормонов, оказывает влияние длительность аменореи. Своевременное длительное применение ЗГТ оказывает как профилактический, так и лечебный эффект. Кроме того, требует разрешения вопрос о применении при остеопорозе у молодых женщин сочетанной терапии: ЗГТ с антирезорбтивными средствами. Особое внимание следует обратить на тип негормональной антирезорбтивной терапии для женщин, желающих восстановить репродуктивную функцию. Поскольку длительный прием антирезорбтивной терапии молодыми женщинами, планирующими беременность, может оказать неблагоприятное влияние на будущее потомство, кроме выбора типа препарата требуется уточнение его фармакокинетики в связи с планируемой стимуляцией суперовуляции. Согласно вышеизложенному, существует необходимость в разработке стратегии профилактики и терапии снижения МПК у молодых пациенток с аменореями различного генеза.

SUMMARY

Pubertal and reproductive stages of woman's life are characterized by sex steroids' predominant action. Osteoporosis and osteopenia can develop in patients with estrogen deficiency (amenorrhoea). DXA scans are used to evaluate bone mineral density (BMD) using T-score. Retrospectively, we examine 234 patients with amenorrhoea. The mean age

was $31,8 \pm 0,7$ years, the mean duration of amenorrhoea was $6,4 \pm 1,2$ years. The highest rate of osteoporosis was determined in patients younger than 30 years with gonadal dysgenesis in 31,7% and in patients with hypogonadotrophic amenorrhoea in 17,9%. Unaltered mineral bone density and osteopenia were more common in patients older than 30 years with premature ovarian failure in 17,2 % ($n=16$) ($p < 0,05$) and in 48,4% ($n=45$), respectively, in comparison with other groups. The most significant changes in mineral bone density are detected in lumbar spine LI-LIV and the distal radius ($p < 0,05$) in all groups compared with femur neck. Less intense changes in mineral bone density in examined areas were determined in patients with premature ovarian failure and hypogonadotrophic amenorrhoea with duration of amenorrhoea less than 5 years compared with women with amenorrhoea more than 5 years. Thereby all patients with amenorrhoea should be examined using DXA. The decrease in BMD is more often in areas where cancellous bone is predominant, in lumbar spine and in the distal radius. Mineral bone density is influenced by duration of amenorrhoea and in time started hormone therapy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Беневоленская Л. И. Патогенез остеопороза: руководство по остеопорозу. // Л.И.Беневоленская, Е.Л.Насонов — М.: Бино. Лаборатория знаний, 2003. — с.77—105.
- Болдырева Н. В. Гормонопрофилактика и терапия постменопаузального остеопороза: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.01./ Болдырева Н.В [ГУ НЦАГ и П РАМН]—Москва, 1998 — с.25.
- Дьяконова А. А. Сравнительная оценка эффективности пероральной и трансдермальной форм заместительной гормонотерапии. / А.А. Дьяконова, В.П. Сметник, Н.В.Болдырева // Остеопороз и остеопатии.—2001.— №2.—с.28—31
- Риггз Б. Л. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. / Б.Л. Риггз Б.Л., А.Дж.Мелтон.—пер. с англ. М.—СПб.: «Бином», «Невский диалект».— 2000.— с.24.
- Рожинская Л. Я. Системный остеопороз: практическое руководство для врачей. — М.: Издатель Мокев.—2000.—196 с.
- Сметник, В. П. Постменопаузальный остеопороз. // Медицина климактерия под ред. В.П. Сметник.— Ярославль изд. Литера, 2006 — с.656—728.
- Сметник, В. П. Заместительная гормонотерапия в профилактике и лечении постменопаузального остеопороза. // Руководство по остеопорозу / Беневоленской Л.И / М., 2003.—гл.10.—с.222.
- Bjarnarson, NH. Number of years since menopause: spontaneous bone loss is dependent but response to hormone replacement therapy is independent. / Bjarnarson NH., Alexandersen P., Christiansen C. // Bone.— 2002.— 30.—S.637—42.
- Kleerekoper M. Drug Therapy for osteoporosis / Kleerekoper M. // Edited by Lindsay R. London and New York, 2005
- Lindsay, R. Estrogens for the prevention of osteoporosis. / Lindsay R., Kleerekoper M. // Drugs for osteoporosis./ Lindsay R.—2005.—P.1—27).
- Lindsay, R. Дефицит эстрогенов / Lindsay R. // Остеопороз: этиология, диагностика, лечение // Под редакцией Riggs B.L. и Melton L.J.— СПб.— 2000.—с.153—180.
- Sydney Lou Bonnick. Bone Densitometry in Clinical Practice.—Humana Press, 2004.—P.411