

Е.А. Степанова ¹, С.И. Колесников ²**НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**¹ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития (Иркутск)² ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

В статье показана роль неблагоприятного течения беременности и родов у матерей девочек с дисплазией соединительной ткани в формировании патологии репродуктивной системы. Выявлены наиболее значимые факторы риска: угроза прерывания беременности, преэклампсия, преждевременные роды, установлены основные фенотипические признаки синдрома соединительнотканной дисплазии. У девочек с системной дисплазией соединительной ткани нарушения менструальной функции характеризовались ранним менархе, гипоменструальным синдромом, маточными кровотечениями пубертатного периода.

Ключевые слова: синдром дисплазии соединительной ткани, девочки-подростки, нарушения менструального цикла

MENTRUAL FUNCTION DISORDERS IN ADOLESCENT GIRLS WITH DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUESЕ.А. Stepanova ¹, S.I. Kolesnikov ²¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk² Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk

The article shows the role of mothers' adverse pregnancy and birth in the formation of pathology of the reproductive system for the girls with connective tissue dysplasia. The most significant risk factors were revealed: the threat of premature termination of pregnancy, preeclampsia, preterm birth, and also basic phenotypic features of connective tissue dysplasia syndrome were determined. Menstrual function disorders in adolescent girls are characterized by early menarche, hypomenstrual syndrome, uterine bleeding of puberty.

Key words: dysplasia of connective tissues, adolescent girls, menstrual function disorders

ВВЕДЕНИЕ

Данные государственной статистики и многочисленные исследования свидетельствуют об ухудшении репродуктивного здоровья девушек [2, 3, 10].

Существует достоверная зависимость между состоянием соматического и репродуктивного здоровья девушек-подростков [8]. У соматически здоровых девушек частота гинекологических расстройств в 1,5 раза ниже, чем у девушек, имеющих экстрагенитальную патологию.

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) относятся к системным нарушениям и рассматриваются как один из интегральных показателей здоровья детей и подростков [8]. Прослеживается отчетливая связь между нарушениями становления репродуктивной системы и дисплазией соединительной ткани, трофологической недостаточностью вследствие дефектов питания во время беременности и в период детства [7].

Среди нарушений менструальной функции ведущее место занимает гипоменструальный синдром и аменорея, что свидетельствует о глубоких отклонениях в репродуктивной системе [6, 14, 15].

Цель нашего исследования: изучить особенности менструальной функции у девочек-подростков с системной дисплазией соединительной ткани и разработать методы прогнозирования нарушений менструальной функции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач нами проведено обследование 181 девочки в возрасте от 13 до 18 лет (средний возраст — $15,02 \pm 0,11$ лет). Группы пациенток были сопоставимы по возрасту. Таким образом, средний возраст обследованных девушек соответствовал II фазе пубертата по Л.Г. Тумиловичу (1975) и IV – V стадии полового развития по J. Tanner (1969).

Исследования проводились в следующих группах:

I группа — 61 девочка с нарушенной менструальной функцией и клинически выраженными признаками системной дисплазии соединительной ткани;

II группа — 60 девочек с нарушенной менструальной функцией без фенотипических признаков системной дисплазии соединительной ткани;

III группа — 60 девочек с нормальной менструальной функцией, без фенотипических признаков системной дисплазии соединительной ткани.

Формирование групп проводили на основании клинических признаков системной дисплазии соединительной ткани (СДСТ). К внешним фенотипическим маркерам СДСТ относили особенности строения скелета и связочного аппарата, аномалии прикуса, гипермобильность суставов, миопию, сколиоз, плоскостопие, гиперэластичность кожи. К висцеральным проявлениям СДСТ относили аномалии развития сердечнососудистой системы,

мочевыделительной системы, билиарной системы, диагностированные при проведении ультразвукового исследования.

Клиническое наблюдение за девочками-подростками проводили с участием следующих специалистов: педиатра, эндокринолога, невролога, окулиста, ортопеда, нефролога, оториноларинголога, детского гинеколога. Соматическая патология у девочек-подростков устанавливалась после проведенного дополнительного обследования и заключения специалистов. Особенности течения беременности и родов матери выясняли путем ретроспективного анализа медицинской документации: индивидуальной карты беременной и родильницы, истории родов, истории развития новорожденных, историй развития ребенка (ф. 112-у), медицинских карт ребенка (ф. 026-у).

С целью изучения физического развития девушек-подростков проводилась клиническая антропометрия: измерение роста, массы тела с использованием стандартных измерительных приборов.

Уровень биологического развития девочек оценивали по половой формуле и возрасту менархе. При оценке степени полового созревания использовали методику Л.Г. Тумилович с соавт. (1975). О состоянии наружных и внутренних половых органов судили на основании гинекологического обследования и данных ультразвукового исследования органов малого таза. Гинекологическое обследование проводили путем бимануальной пальпации и ультразвукового исследования.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили в положении лежа на спине продольным и поперечным сканированием на многофункциональном ультразвуковом сканере MYLAB-20 с абдоминальным датчиком 3,5Мгц по общепринятой методике с предварительной подготовкой кишечника и наполненным мочевым пузырем.

Для определения основных гормональных показателей забор венозной крови проводили из локтевой вены, натощак, с 8 до 9 часов утра, с учетом фаз менструального цикла (на 5–9-й день менструального цикла) или на фоне аменореи. В качестве материала для исследования использовалась сыворотка крови.

Статистический анализ был произведен с помощью известных статистических пакетов прикладных программ различными методами параметрической и непараметрической статистики. В работе были использованы непараметрические критерии: U-критерий Манна – Уитни, Z-критерий, критерий χ^2 . Применение многофакторного дискриминантного анализа с пошаговым включением переменных позволило выявить ряд информативных показателей.

В работе с девушками-подростками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) 1964 года, с последним пересмотром в 2000 году. Обследование девушек-подростков

проводилось с согласия родителей, оформлялось информированное согласие родителей и самой девушки-подростка на включение в программу научного исследования. На каждую пациентку составлялась программа обследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным большинства исследователей, репродуктивная система является одной из самых уязвимых систем организма, реагирующих на воздействие неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, вызывающих нарушения нормального функционирования репродуктивной системы женского организма [1]. Особое место среди факторов риска для репродуктивной системы занимает перинатальная патология [10].

По мнению ряда авторов, прослеживается отчетливая связь нарушений менструального цикла с врожденной неполноценностью соединительной ткани и трофологической недостаточностью вследствие дефектов питания матерей во время беременности и девочек в детском возрасте [7].

Нами установлено, что наиболее часто патологическое течение беременности имели матери девочек с нарушенной менструальной функцией и фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани. Так, угроза прерывания беременности у матерей из данной категории девочек-подростков составила 34 случая или 55,7 % ($p < 0,0001$). Во II и III группах угроза прерывания беременности составила по 6 случаев – по 10 %. Преэклампсия в течение беременности у матерей девушек I группы присутствовала в 15 случаях (24,6 %) при $p < 0,006$, во II группе – в 8 (13,3 %), в III группе – в 3 (5 %).

Наряду с отягощенной наследственностью и неблагоприятным пренатальным периодом на формирования ДСТ могут влиять натальные церебральные повреждения [9]. Патологическое течение родов (преждевременные роды, оперативные роды, родовая травма, асфиксия) чаще имели ($p < 0,05$) матери девочек с фенотипическими проявлениями ДСТ – 10 наблюдений (16,3 %).

Наши исследования показали, что у матерей девушек II и III группы, не имеющих фенотипические признаки системной дисплазии соединительной ткани, достоверных различий в течение беременности и родов не было установлено. Преждевременные роды составляли 5 % (3 случая) и 3,3 % (2 случая); рождение детей в асфиксии не было отмечено.

По данным Г.Н. Нечаевой с соавт. (2006), в период новорожденности у детей из семей с ДСТ чаще определяется низкая масса тела, отставание в росте, в 41,2 % случаев – черты гипопластического телосложения с пропорциональным отставанием от нормы всех параметров; чаще регистрируются диспропорции телосложения.

В наших наблюдениях у новорожденных девочек с фенотипическими признаками ДСТ в 16 случаев (26,2 %; $p < 0,001$) наблюдалось дисгармоничное физическое развитие. В группе с нарушенной менструальной функцией, но без признаков

ДСТ, мы наблюдали дисгармоничное физическое развитие в 6 случаях (10 %) и 1 случае (3,2 %) — в группе здоровых девушек.

Данные, полученные нами при обследовании физического развития девушек контрольной группы, совпадают с результатами исследований, проведенных у здоровых девушек О.М. Филькиной с соавт. (2004). Они выявили нормальное физическое развитие у 60,4–81,1 % современных девушек. Показатели роста, соответствующие возрастной норме, у здоровых девочек были зафиксированы в 45 случаях (75 %), выше нормы — в 12 случаях (20 %), ниже нормы — в 3 случаях (5 %). Из 100 % ($n = 61$) обследованных пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани у 34,4 % (21 случай) длина тела была выше возрастной нормы, у 26,2 % (16 случаев) — ниже нормы, и лишь у 39,3 % (24 случая) — в пределах возрастной нормы. Во II группе девочек ($n = 60$) с нарушенной функцией репродуктивной системы, но без признаков ДСТ ростовые показатели были выше возрастной нормы в 11 случаях (18,3 %), меньше нормы — в 14 случаях (23,3 %), в пределах нормы — в 35 случаях (58,3 %).

Как известно, одним из важных анатомических параметров, влияющих на половое созревание, является дефицит массы тела [2]. Очень часто дефицит массы тела приводит к гипоменструальному синдрому [8]. В основной группе у девушек-подростков с системной ДСТ ($p < 0,001$) мы констатировали дефицит массы тела ($M \pm \sigma$) — $49,82 \pm 6,98$ кг. В двух остальных группах этот показатель практически не различался — соответственно, $54,68 \pm 9,27$ и $53,87 \pm 6,93$ кг — и соответствовал возрасту.

Коэффициент соотношения массы тела к длине, косвенно свидетельствующий о степени упитанности, также был наименьшим ($p < 0,04$) в группе с ДСТ — $19,12 \pm 2,4$. В норме этот показатель варьирует от 18,5 до 24,9. В группах сравнения и контроля достоверных различий мы не получили — $20,88 \pm 2,9$ и $19,99 \pm 2,2$ соответственно. Меньшая величина коэффициента отношения массы к длине тела, свидетельствующая о меньшей упитанности девушек этой возрастной группы, по-видимому, является тем неблагоприятным фоном, на котором развиваются отклонения в формирующемся функционировании репродуктивной системы [6].

Анализ структуры морфотипов показал, что наиболее распространенным морфотипом является нормоскелия: 41 (67,2 %) — в группе с ДСТ, 45 (75 %) — в группе сравнения; у здоровых девушек — 48 случаев (80 %). Результаты обследования девушек контрольной группы совпадают с данными, полученными Н.В. Кобозевой с соавт. (1988): у практически здоровых девушек-подростков нормальный морфотип (нормоскелия) выявлен в 79,2 %. Сравнительный анализ структуры морфотипов девочек в обследуемых группах показал, что процент девочек-нормостеников среди девушек с системной ДСТ значительно ниже, чем среди их сверстниц без

фенотипических признаков ДСТ, за счет большей распространенности других морфотипов. При исследовании было выявлено, что астенический тип телосложения (19 наблюдений) в основной группе встречается в 31,1 % случаев — у каждой третьей девочки ($p < 0,004$).

В нашем исследовании мы нашли подтверждение литературных данных о высокой частоте в популяции задержки полового развития, отставания темпов [7].

Среди 181 девочки-подростка мы обнаружили в 92 случаях (50,8 %) отставание темпов полового развития в возрастной категории от 15 до 17 лет. Основную долю данного патологического состояния мы наблюдали в группе подростков с фенотипическими признаками ДСТ — 41 случай (67,2 %; $p < 0,0001$), что подтверждает прогредиентное течение ДСТ [9]. В результате исследования самый низкий индекс полового развития был отмечен в основной группе — $8,13 \pm 0,17$ баллов ($p < 0,000001$). В группе сравнения также был достаточно низкий показатель полового развития, чем у здоровых сверстниц — $10,12 \pm 0,18$ баллов ($p < 0,04$), что соответствует литературным данным. Более половины девочек (59 %) из основной группы ($p < 0,00001$) имели гипозестрогенный фенотип. Не было выявлено различий в последовательности и характере развития признаков.

В некоторых работах было показано, что у девочек с системной дисплазией соединительной ткани раннее менархе (12,5 лет) встречается намного чаще, чем позднее [5]. В группе с фенотипическими признаками ДСТ и нарушенной менструальной функцией мы также наблюдали ($p < 0,0001$) раннее наступление первых менструаций (41 случай (67,2 %)) ($M \pm \sigma$) — $12,68 \pm 0,18$ лет, что значительно отличается от среднероссийского статистического показателя — 13,6 лет [6, 8]. В контрольной группе сроки наступления менархе равнялись ($M \pm \sigma$) $12,75 \pm 0,15$ годам. У 13,1 % (8 девочек) с ДСТ и 8,3 % (5 девочек) из группы сравнения месячные наступили старше 14,5 лет.

По данным большинства исследователей, внутри группы нарушений менструального цикла ювенильные кровотечения уступили свое ведущее место гипоменструальному синдрому и аменореям. Это обстоятельство свидетельствует о более серьезных, чем в прежние годы, функциональных отклонениях репродуктивной системы [7, 12]. Чаще всего пациентки основной группы (51 девочка — 83,6 %) и группы сравнения (52 девочки — 86,6 %) предъявляли жалобы на редкие, скудные, непродолжительные месячные.

По данным большинства исследователей, в структуре гинекологической заболеваемости частота пубертатных кровотечений колеблется от 10 до 37,5 [3, 13]. В основной группе маточные кровотечения пубертатного периода составили 16,3 % (10 случаев) и диагностировались достоверно чаще ($p < 0,04$), чем в группе клинического сравнения, однако у девочек с ДСТ вторичная аменорея встречалась в 2 раза чаще (16,3 % и 8,3 % соответственно).

В работе С.А. Левенец с соавт. (2006) мы нашли подтверждение наших наблюдений, что у большинства девочек-подростков из основной группы с ДСТ расстройства ритма месячных наступали после 2–4 лет регулярных менструальных циклов, в группе сравнения нарушения менструальной функции в большинстве случаев возникали уже с менархе ($p < 0,01$).

Переход к зрелому типу функционирования репродуктивной системы предполагает постепенное, от года к году, увеличение продукции гипофизом пролактина. В нашей работе мы наблюдали гипопролактинемия ($M \pm \sigma$) – $278,79 \pm 110,9$ мМЕ/мл – только у девочек с нарушенной менструальной функцией, не имеющих признаков ДСТ ($p < 0,04$) – в 64,3 % случаев. В основной группе гипопролактинемия отмечена в 50 % случаев. Характерным для больных основной группы являлась более выраженная гипострогения ($M \pm \sigma$) – $54,23 \pm 47,89$ пг/мл ($p < 0,00001$).

Внешние фенотипические маркеры СДСТ достоверно чаще встречались в основной группе ($p < 0,0001$): нарушения строения позвоночника – 51–83,6 %, миопии – 32–52,5 %, плоскостопие – 35–57,4 %, в группе сравнения, соответственно, 15–25 %, 18–30 % и 10–16,7 %. Анализируя висцеральные проявления ДСТ, выявлены также достоверные различия. У девушек-подростков основной группы наблюдались маркеры ДСТ (вегетососудистая дистония – 62,3 %; аномалии сердечнососудистой системы – 68,9 %; аномалии билиарной системы – 77 %; аномалии мочевыделительной системы – 54 %). В группе сравнения эти признаки встречались в 2–3 раза реже (26,7 %, 30 % и 18,3 % соответственно). Пролапс митрального клапана (ПМК) относится к числу распространенных пороков сердца и наиболее изученных проявлений дисплазий соединительной ткани [4, 9]. Являясь проявлением генерализованного дефекта соединительной ткани, ПМК часто сочетается с другими диспластическими изменениями сердца. Из 181 девочки-подростка мы обнаружили при ультразвуковом исследовании сердца пролапс митрального клапана в 72 случаях (39,7 %). Частота встречаемости этого врожденного порока сердца в популяции варьирует, по данным разных авторов, от 40 до 65 %. В основной группе наличие ПМК было достоверно выше ($p < 0,0001$) – 42 случая (68,9 %). В группах без признаков ДСТ мы не получили достоверных различий.

Наиболее распространенные фенотипические признаки, сочетавшиеся с нарушениями менструального цикла у девочек-подростков в основной группе, использовали для решения уравнений дискриминантных функций, на основании которых был разработан и запатентован способ прогнозирования нарушений менструальной функции у девочек с системной дисплазией соединительной ткани. К недостаткам различных способов прогнозирования следует отнести использование только одного критерия. Во внимание не принимается физическое развитие девочки в целом, а именно

фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, которые отражают состояние репродуктивной системы [8].

Клинические наблюдения заявляемого способа свидетельствуют о том, что использование предлагаемого технического решения позволяет осуществить прогноз нарушений менструальной функции по фенотипическим признакам ДСТ. При этом точность прогноза составила 97,7 %.

Таким образом, наши исследования показали роль неблагоприятного течения беременности и родов в формировании патологии репродуктивной системы девочек в сочетании с дисплазией соединительной ткани. Наиболее значимыми факторами риска являются: угроза прерывания беременности, преждевременные роды, гестоз, асфиксия новорожденного. Дисплазия соединительной ткани в детском и подростковом возрасте проявляет себя в виде сочетания таких фенотипических признаков, как сколиоз, плоскостопие, прогрессирующие нарушения зрения, неправильный прикус, пролапс митрального клапана, нефроптоз и т.д. Нами получены результаты, свидетельствующие о сочетании недифференцированной ДСТ и нарушении менструального цикла главным образом в формировании гипоменструального синдрома. Можно высказать предположение, что метаболические и гормональные изменения у подростков обуславливают расстройства менструальной функции и усугубляют течение системной дисплазии соединительной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баклаенко Н.Г., Гаврилова Л.В. Современное состояние охраны репродуктивного здоровья подростков // *Здравоохранение*. – М., 2000. – № 7. – С. 26–33.
2. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: руководство для врачей. – СПб.: ИКФ Фолиант, 2000. – 574 с.
3. Долженко И.С. Репродуктивное здоровье девочек до 18 лет: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2004. – 48 с.
4. Земцовский Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца – СПб.: Политекс, 1998. – 94 с.
5. Клинико-анамнестические и гормональные особенности олигоменореи и вторичной аменореи у девочек-подростков с системной дисплазией соединительной ткани / С.А. Левенец, Л.Ф. Куликова, Т.А. Начетова [и др.] // *Акушерство и гинекология: Научно-практический журнал*. – М.: Медицина, 2006. – № 1. – С. 39–41.
6. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста. – М.: Медпрактика-М, 2005. – 340 с.
7. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Обращение к педиатрам России // *Гедеон Рихтер в СНГ: Научно-информационный специализированный медицинский журнал*. – СПб.: ОАО Светоч, 2002. – № 3 (11). – С. 14–15.
8. Куликов А.М., Кротин П.Н. Здоровье девушек: соматические и репродуктивные аспекты.

Учебное пособие для врачей-слушателей. — СПб, 2000. — 56 с.

9. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями // Русский врач. — М., 2006. — № 1. — С. 19–23.

10. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек в России в начале XXI века. // Акушерство и гинекология: Научно-практический журнал. — М.: Медицина, 2006.. — Прил. — С. 27–30.

11. Филькина О.М., Шанина Т.Г., Кушнир С.М. Состояние здоровья и пути совершенствования медицинской помощи детям старшего подросткового возраста. — Иваново: ОАО Издательство «Иваново», 2004. — 240 с.

12. Шилова О.Ю., Круликовская Т.Н. Дифференциально-диагностические и лечебные подходы к ведению подростков с олигоменореей // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2007. — № 6. — С. 22–29.

13. Bevan J.A., Maloney K.W., Hillery C.A. Bleeding disorders: a common cause of menorrhagia in adolescents // J. Pediatrics. — 2001. — Vol. 138, N 6. — P. 865–871.

14. Dormire S.L., Yarandi I.I. Predictors of risk for adolescent childbearing // Applied Nursing Research. — 2001. — N 14 (2). — P. 81–87.

15. Jewkes R., Vundule C., Mafarah F. Women's health research unit. Medical Research Council, Pretoria, South Africa // Social Science and Medicine. — 2001. — Vol. 52 (5). — P. 733–744.

Сведения об авторах

Степанова Елена Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: 8 (902) 161-24-73; e-mail: doc_stepanova@mail.ru)

Колесников Сергей Иванович – Академик РАМН, профессор, ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-73-67; e-mail: sikolesnikov1@rambler.ru)