

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕПРОДУКТИВНОГО
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЕЖИ

На правах рукописи

ЗОЛОТО ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА

**СТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК-
ПОДРОСТКОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
(ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк – 2020

Работа выполнена в ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО», Научно-исследовательском институте репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи (далее ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, НИИ РЗДПМ), г. Донецк

Научный
консультант:

Железная Анна Александровна
доктор медицинских наук, доцент
профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии,
детской и подростковой гинекологии ФИПО
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО

Официальные
оппоненты:

Орлова Валентина Семёновна
доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Медицинский институт
профессор кафедры акушерства и гинекологии

Андреева Вера Олеговна
доктор медицинских наук, доцент
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела
профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2
главный внештатный специалист по гинекологии детей и подростков
в Южном и Северо-Кавказском Федеральных округах Ростовской области

Жуковец Ирина Валентиновна
доктор медицинских наук, доцент
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Амурская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета
последипломного образования

Ведущая организация: **ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ
РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»**

Защита состоится «03» июня 2020 года в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д01.009.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283114 г. Донецк, ул. Панфилова, 3, ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА (ДРЦОМД).
Тел.: (062) 344-41-51, факс: (062) 344-40-01; e-mail: sovetd01.009.01@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (проспект Ильича, 16, г. Донецк, 283003) или на официальном сайте ВАК (<http://vak.mondnr.ru/>).

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.009.01, к. м. н

В. В. Вустенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время сохраняется тенденция ухудшения репродуктивного здоровья девочек-подростков. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у матерей, как и высокая частота соматических заболеваний, приводит к накоплению патологической доминанты в поколениях, формированию у дочерей патологического пубертата на фоне проявлений системной дисплазии соединительной ткани (Калмыкова А.С. с соавт., 2016; Чечулина О.В., 2013; Орлова Л.Ф., 2013). У 50–75% девушек-подростков отмечаются расстройства здоровья, способные оказать отрицательное влияние на становление репродуктивной функции и реализацию репродуктивного потенциала (Радзинский В.Е., 2010; Уварова Е.В., 2010).

Нарушения менструального цикла (НМЦ) являются важной проблемой здоровья девочек-подростков, так как они влияют не только на репродуктивный потенциал, но и на психическое здоровье, качество жизни. В настоящее время среди девочек-подростков наиболее распространены такие нарушения как аменорея, дисменорея, циклические и ациклические маточные кровотечения (Степанова Е.А., Колесников С.И., 2012; Bouzas, D. Rodeiro, 2015).

Наличие дисфункции яичников и расстройств менструации у девочек-подростков являются показанием не только к регуляции ритма и характера менструаций, но и проведению мероприятий, направленных на улучшение метаболизма коллагена (Bahrami A., 2018; Реушева С.В. и соавт., 2013).

До настоящего времени многие вопросы остаются нерешенными, отсутствуют обобщенные сведения о механизме взаимодействия цитокиновой системы, гемостаза и гормональной регуляции организма у девочек в период становления менструальной функции. Недостаточно сведений о факторах риска, нет оценки их значимости в формировании патологии менструальной функции у девочек. Не изучены иммунологический статус, психологические особенности личности у девочек-подростков с НМЦ на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), отсутствуют сведения о характере изменений цитокинового статуса в патогенезе НМЦ, исследования которого представляют не только теоретический, но и практический интерес.

Роль НДСТ в формировании нарушений становления репродуктивной системы, состояния здоровья детей, важнейшим из которых является пубертатный период, требует более глубокого изучения.

Таким образом, дальнейшее изучение роли НДСТ в нарушении репродуктивного здоровья девочек-подростков является актуальной проблемой, что легло в основу выполнения данной научно-исследовательской работы.

Диссертация является фрагментом НИР: «Разработать методы диагностики, профилактики и реабилитации нарушений репродуктивной функции у девочек-подростков с патологическим антенатальным и

пубертатным периодами» соискатель является ответственным исполнителем. Сроки выполнения 2016–2018 гг.

Степень разработанности темы. Исследования, касающиеся изучения НМЦ у девочек-подростков, в доступной нам литературе практически не встречаются. Найдены лишь единичные работы, которые не затрагивают НМЦ у девочек-подростков на фоне НДСТ. В этих работах не рассматривается распространенность фенотипа НДСТ, не изучены состояние электролитов крови, мочи, ротовой жидкости, минеральная плотность костной ткани у девочек-подростков. Считаем целесообразным изучение гормонального статуса, показателей эхографической характеристики, комплексной оценки изменений в органах-мишенях (матке, яичниках), состояния минеральной плотности костной ткани, содержания электролитов крови у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ, иммунной системы, оценки уровня цитокинов у часто и длительно болеющих девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Полагаем, что наличие фенотипических признаков НДСТ, изменение гормонального и иммунного статуса, дисбаланс макро- и микроэлементов, высокая частота экстрагенитальной патологии (ОРВИ, ЖКТ), повышенный уровень тревоги являются одними из факторов нарушения становления репродуктивной функции у девочек-подростков. Особенности метаболизма соединительной ткани и раннее выявление его нарушений составили основу профилактических мероприятий при становлении репродуктивной функции у девочек-подростков с НДСТ.

Цель исследования. Снизить частоту нарушений становления репродуктивного здоровья у девочек-подростков с НДСТ путем разработки научно обоснованного комплекса мероприятий по профилактике, диагностике и лечению репродуктивной функции.

Задачи исследования.

1. Изучить эпидемиологию фенотипа при НДСТ по амбулаторным картам девочек-подростков с НМЦ и их матерей, а также провести проспективный анализ.
2. Изучить показатели гормонального профиля, дать комплексную оценку изменений в органах-мишенях (матке, яичниках) репродуктивной системы у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ по данным показателей эхографической характеристики.
3. Изучить состояние электролитов в крови и минеральную плотность костной ткани у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ, а также уровень цитокинов в этих группах.
4. Изучить показатели микрофлоры влагалища и ротовой жидкости у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ, а также иммунный статус у часто и длительно болеющих девочек-подростков.
5. Изучить психоэмоциональный статус у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.

6. Разработать научно обоснованный комплекс лечебно-профилактических мероприятий коррекции НМЦ у девочек-подростков с НДСТ.

7. Внедрить разработанный комплекс в практику здравоохранения и оценить его эффективность.

Объект исследования. НМЦ у девочек-подростков на фоне НДСТ.

Предмет исследования. Состояние гормонального, иммунного и психоэмоционального статусов, микроэлементного состава крови, слюны, эхографических показателей и микрофлоры влагалища и ротовой жидкости у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.

Научная новизна исследования.

1. Впервые представлены сведения о распространенности фенотипа НДСТ среди девочек-подростков с НМЦ и их матерей. Выявлено, что девочки-подростки с НДСТ родились от матерей, у которых была угроза прерывания беременности, преждевременные роды. У матерей девочек-подростков было по 3–4 признака НДСТ: кариес, плоскостопие, сколиоз, частые ОРВИ, патология желудочно-кишечного тракта, патология ЛОР-органов. У девочек-подростков были признаки НДСТ: астенический тип телосложения, дефицит массы тела, мышечная гипотония, вегетососудистая дисфункция (ВСД), нарушение сердечного ритма.

2. Впервые представлены данные о состоянии гормонального статуса, микро- и макроэлементов, минеральной плотности костной ткани, иммунной системы у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ и выявлена корреляционная зависимость. Установлено, что в группе девочек 11–13 лет отмечается снижение лютеинизирующего гормона (ЛГ), повышение фолликулостимулирующего (ФСГ), что свидетельствует об инфантильном типе гонадотропной функции гипофиза и недостаточности лютеиновой фазы, для девочек-подростков 14–16 лет было характерно достоверное повышение ЛГ и снижение ФСГ. Половое созревание девочек сопровождалось гипострогией. Представлены данные об электролитах (магний (Mg), калий (K), натрий (Na), кальций (Ca), фосфор (P), щелочная фосфатаза (ЩФ)) и их связи с НМЦ и минеральной плотностью костной ткани у девочек-подростков с НДСТ. НМЦ является фактором риска снижения минеральной плотности костной ткани. Выявлена отрицательная корреляция между возрастом становления менструальной функции и минеральной плотностью костной ткани, что подтверждает роль половых гормонов в минерализации костей у девочек-подростков.

3. Впервые изучен цитокиновый профиль у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Анализ уровней изучаемых цитокинов в сыворотке крови показал увеличение сывороточной концентрации провоспалительного цитокина IL-6, OPG, RANKL, наряду с этим не было установлено различий между группами девочек-подростков по сывороточным показателям (IL) -1 β , -4, -10, -17A и TNF- α ($p < 0,05$).

4. Впервые были изучены особенности микробиологической картины ротовой жидкости и влагалищного биотопа у часто и длительно болеющих девочек-подростков. Бактериологическое исследование ротовой жидкости выявило сопоставимую частоту с интенсивностью колонизации этой области микрофлоры (α -гемолитическими стрептококками и «золотистым» стафилококком) у всех девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Проведенный анализ показал, что ведущими возбудителями инфекционного процесса во влагалище у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ являлись энтерококки, факультативно- и облигатно-анаэробные стрептококки, кишечная палочка и грибы рода *Candida*.

Впервые представленные данные о наличии иммунного дисбаланса у часто и длительно болеющих девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ подтверждают не только актуальность проведенных исследований, но и требуют необходимости проведения иммунокоррекции. Разработанная патогенетически обоснованная программа профилактической иммунокоррекции имеет достоверные преимущества перед стандартными методами.

5. Впервые изучено влияние семейных отношений, дана оценка уровня тревоги у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Результаты исследования тревоги при помощи цветового теста М. Люшера показали, что уровень тревоги зависит как от преморбидной структуры личности пациентки, так и от характера. Высокая интенсивность тревоги является общей характеристикой эмоционального состояния девочек-подростков в основном с лабильным, астеноневротическим, сенситивным и психастеническим типом акцентуации характера. Нарушение гармоничных отношений между членами семьи является одной из причин неправильных условий семейного воспитания девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.

6. Впервые разработан и внедрен в практику здравоохранения комплекс научно обоснованных методов ранней клинико-лабораторной диагностики, дифференцированных лечебно-профилактических мероприятий у девочек-подростков и проведена оценка полученных результатов.

7. Впервые на основании изучения цитокинового статуса, состояния местного иммунитета и микрофлоры влагалища сформулировано новое решение оптимизации противовоспалительной и иммунокорректирующей терапии у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

Выполненное исследование позволило углубить существующие представления об особенностях НМЦ у девочек-подростков на фоне НДСТ, уточнить частоту и характер нарушений гормонального, электролитного, психоэмоционального состояний, микроэлементного состава крови, ротовой жидкости, иммунологических и эхографических показателей, а также позволило изучить минеральную плотность костной ткани и разработать лечебно-профилактические методы. Для практического здравоохранения

предложены методические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения Донецкой Народной Республики.

Установлено, что девочки-подростки с НМЦ на фоне НДСТ имеют по 3–5 признаков НДСТ. Практическое применение полученных результатов позволило правильно подобрать лечебно-профилактические мероприятия и составить адекватную лечебно-реабилитационную программу для часто и длительно болеющих девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. При этом как обследование, так и лечение было комплексным с обязательной оценкой НДСТ. Обоснована необходимость и проведена оценка эффективности комплексной интегральной лечебно-диагностико-реабилитационной программы для девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Результаты научно-практического исследования внедрены в работу детских и подростковых гинекологов ДНР.

Методы исследования: клинические, лабораторные, гормональные, инструментальные, иммунологические, психодиагностические, статистические.

Положения, выносимые на защиту.

1. Клинико-анамнестическая характеристика девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ показала, что девочки-подростки с НДСТ родились от матерей, у которых была угроза прерывания беременности, преждевременные роды. Как у матерей, так и у девочек-подростков было по 3–4 признака НДСТ.
2. НДСТ и ее симптомы у обследованных девочек-подростков с НМЦ были представлены комплексом фенотипических маркеров – сколиозом, заболеваниями ЖКТ, выпадением зубов, кариесом, астеническим типом сложения, дефицитом массы тела, склонностью к синякам, повышенной кровоточивостью, ВСД.
3. Особенности ультразвуковой картины внутренних гениталий заключались в том, что для девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ младшей возрастной группы с НДСТ характерно уменьшение размеров и объема яичников при нормальных размерах матки, а в группе девочек-подростков 14–16 лет наблюдалось увеличение объема яичников.
4. Гормональный фон девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ характеризовался снижением ЛГ и повышением ФСГ в группе 11–13-летних, а в группе 14–16-летних, напротив, повышением ЛГ и снижением ФСГ. Пониженный уровень E_2 объясняет нарушение в половом созревании. Повышение Т во всех возрастных группах обусловлено стрессовыми факторами, видами неправильного воспитания и типами негармоничных семей, в которых воспитывались обследуемые девочки-подростки.
5. Состояние изучаемых электролитов у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ показало снижение Mg в крови и ротовой жидкости, что подтвердило роль мезенхимальной дисплазии в развитии НМЦ. Показатели ЩФ были повышены, содержание Са в моче было ниже возрастной нормы у девочек-подростков с генеалогическим анамнезом.
6. При изучении иммунного статуса девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ наблюдались низкие уровни сывороточных IgA, IgM и повышение IgE в 3,2 раза, что объясняется хроническими либо часто

рецидивирующими заболеваниями инфекционного генеза. Анализ уровней цитокинов в сыворотке крови показал статистически значимое повышение IL-6, OPG и RANKL. Девочки-подростки были более склонны к возникновению аллергических и аутоиммунных реакций.

7. Изучение показателей микрофлоры влагалища и ротовой жидкости выявило, что ведущими возбудителями инфекционного процесса во влагалище являлись энтерококки, факультативно- и облигатно-анаэробные стрептококки, кишечная палочка и грибы рода *Candida*, а возбудителями воспалительного процесса полости рта во всех группах являлись облигатно-анаэробные стрептококки и «золотистый» стафилококк.
8. Исследование тревоги при помощи цветового теста М. Люшера показало, что повышение ее уровня зависит как от преморбидной структуры личности пациенток, так и от характера. Нарушение гармоничных отношений между членами семьи было одной из причин неправильных условий семейного воспитания девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.
9. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий для девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ направлен на коррекцию нарушений репродуктивной функции, иммунного дисбаланса, психоэмоционального напряжения.
10. Эффективность предложенных лечебно-профилактических мероприятий доказана нормализацией уровней IL-6, а также OPG и RANKL, что свидетельствовало о компенсаторной реакции, направленной на стимуляцию синтеза коллагена и ускорение созревания фибробластов; нормализацией гормонального фона до 89,3%.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, достаточной информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации логически вытекают из результатов исследования.

Основные положения материалов диссертационной работы представлены на: Международной научно-практической конференции «Медицина военного времени. Донбасс 2014–2015» (29–30 октября 2015 г., г. Донецк); Научно-практической конференции «Инновационные диагностические технологии в практике врача-клинициста» (31 марта 2017 г., г. Донецк); Научно-практической конференции «Детская гинекология – пример эффективного междисциплинарного взаимодействия» (25 мая 2017 г., г. Донецк); Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь», секции «Акушерство, гинекология и перинатология» (15–16 ноября 2017 г., г. Донецк); III Международной междисциплинарной научно-практической on-line конференции «Реабилитация лиц с ограниченными возможностями здоровья в современных условиях» (20 марта 2018 г., г. Донецк); Научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье подростков и молодежи

как социальное явление. Проблемы и перспективы» (25 апреля 2018 г., г. Донецк); II Международном междисциплинарном симпозиуме по дерматокосметологии и эстетической медицине (27 апреля 2018 г., г. Донецк); Междисциплинарной научно-практической конференции в рамках непрерывного медицинского обучения (13 июня 2018 г., г. Донецк); Республиканской научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье семьи – актуальная проблема в здравоохранении Республики» (16 октября 2018 г., г. Донецк); Республиканской научно-практической конференции «Сохранение репродуктивного здоровья подростков и молодежи. Тенденции. Практический опыт» (25 октября 2018 г., г. Донецк); II Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь», площадке 2 «Акушерство, гинекология, перинатология и детская подростковая гинекология» Материнство и детство – без границ, секции «Девочка-подросток-женщина: эффективное междисциплинарное взаимодействие в решении медико-социальных проблем семьи» (14 ноября 2018 г. г. Донецк); II Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь», площадке 2 «Акушерство, гинекология, перинатология и детская подростковая гинекология» Материнство и детство – без границ, секции «Здоровая семья – здоровое потомство» (15 ноября 2018 г., г. Донецк); Республиканской научно-практической конференции «Стресс военного времени как фактор психологических и соматических нарушений, влияющих на репродуктивное здоровье населения Донбасса» (20 февраля 2019 г., г. Донецк); Республиканской научно-практической конференции «Инновационные перспективы медицины Донбасса», секции «Инновационные междисциплинарные научно-практические подходы в сфере репродуктивного здоровья» (22–23 мая 2019 г., г. Донецк); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014–2019», секции «Стресс войны и репродуктивное здоровье Донбасса: междисциплинарные взаимоотношения в решении психосоматических проблем» (17–18 октября 2019 г., г. Донецк); III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь», секции репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи «Девочка-подросток-женщина: эффективное междисциплинарное взаимодействие в решении медико-социальных проблем семьи» (14 ноября 2019 г., г. Донецк).

Апробация работы проведена на заседании Ученого совета НИИ репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (19.12.2019 г., протокол №4).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 42 печатные работы, в том числе 20 статей в научных изданиях Донецкой Народной Республики, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики, в том

числе авторских статей – 5, в зарубежных изданиях, включённых в одну из систем цитирования: Web of Science, Scopus, Google Scholar и др. – 1. Разработаны методические рекомендации и нововведение «Диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла (клиника, лечение)», Порядок оказания медицинской помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями, приложение к порядку оказания медицинской помощи «Этапность оказания медицинской помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями в возрасте до 17 лет включительно».

Внедрение в практику результатов исследования: гинекологическая служба, детская и подростковая гинекология, педиатрия, врачи-педиатры, врачи, которые работают в школах и подростковых кабинетах. Результаты исследования опубликованы и представлены для докладов на республиканских и международных конференциях и введены в практику детских и подростковых гинекологов (ДРЦОМД, НИИ РЗДПМ, в городских больницах №1, №5, № 17 г. Донецка, женских консультациях г. Макеевки, г. Харцызска, г. Енакиево, г. Тореза, г. Горловки), разработаны методические рекомендации, утвержденные МЗ ДНР, Порядок оказания медицинской помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями и приложение к порядку оказания медицинской помощи «Этапность оказания медицинской помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями в возрасте до 17 лет включительно».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 367-ми страницах печатного текста (основной объем – 330 страниц). Состоит из введения, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, трех разделов собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями. Список использованной литературы включает 345 источников, в том числе 250 – кириллицей, 95 источников зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 39-ю рисунками и 46-ю таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования. Исследование проводилось в период с 2014 по 2019 гг. на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО, а также в Научно-исследовательском институте репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Данная работа соответствует всем этическим требованиям, установленным к научным работам, о чем свидетельствует заключение комиссии по вопросам биоэтики ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МЗ ДНР. Перед началом исследования все девочки-подростки и их родители были проинформированы о характере клинических исследований, об использовании препаратов и возможных побочных эффектах. Исследования проводились после получения согласия родителей на участие их детей в исследовании.

Исследования проведены на базе ДРЦОМД (генеральный директор – член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н, профессор Чайка В.К.), НИИ РЗДПМ (директор – к.м.н., Золото Е.В.), Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО МЗ ДНР (к.хим.н., доцент Хомутов Е. В.).

В процессе выполнения диссертации предпринято поэтапное, последовательное использование общенаучных и специальных методов исследования. В основу методологического обследования включены четыре этапа (Рисунок 1).

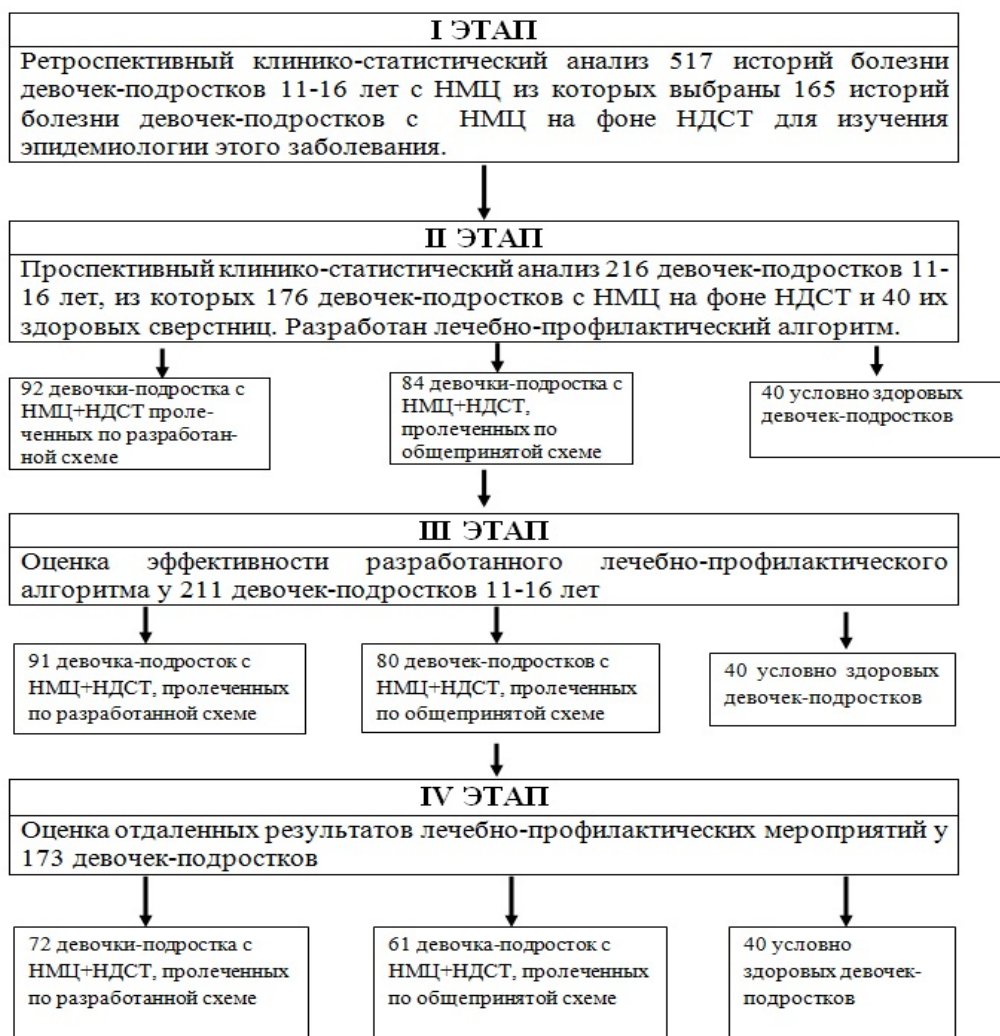


Рисунок 1 – Этапы обследования

Критерии включения: девочки-подростки 11–16 лет с НМЦ и НДСТ. Все пациентки и их родители подписали информированное согласие.

Критериями исключения были: наличие первичной сомато-эндокринной патологии, гинекологических заболеваний, пороков развития, применение гормональной терапии.

Всем девочкам-подросткам проводилось обследование с учетом соматического, гинекологического статусов при сопоставлении результатов исследования. Изучению этиологических факторов помогал тщательно собранный анамнез. Учитывались данные о физическом развитии и время появления вторичных половых признаков. Оценка физического развития проводилась на основании показателей роста, массы тела, периметра грудной клетки, кроме того учитывались время появления вторичных половых признаков, возраст наступления менархе, которые оценивались по пятибалльной системе. Морфофункциональное состояние внутренних гениталий исследовали при помощи ультразвукового исследования (УЗИ). Учитывались длина, ширина и передне-задний размер матки, длина и ширина шейки матки, размеры и структура яичников. При общем осмотре и гинекологическом обследовании обращали внимание на дефицит или избыточную массу тела пациенток, гирсутизм, гипертрихоз, стрии белого или розового цвета; гиперпигментацию локтевых сгибов, шеи, паховых складок; гипоплазию матки; сухость, истончение слизистой оболочки вульвы и влагалища; цвет слизистых оболочек. Степень полового созревания оценивалась по показателям Ма, Ах, Ps, Ме. В индивидуальную карту вносили паспортные данные, информацию об условиях проживания, стрессовые ситуации, перенесенные экстрагенитальные заболевания, сведения о менструальной функции, гинекологические и соматические заболевания, данные семейного анамнеза и наследственной привязанности, сведения о вредных привычках, аллергологический анамнез, историю настоящего заболевания. Все девочки-подростки были осмотрены педиатром, неврологом, ортопедом, эндокринологом. Диагностика фенотипических и локомоторных проявлений НДСТ осуществлялась с использованием критериев выраженности дисплазии соединительной ткани по Л. В. Адамян, Т. Ю. Смольновой (2003). Верификация диагноза НДСТ осуществлялась при обнаружении отягощенной наследственности по НДСТ, наличия одного большого и одного малого критерия любых органов, семейного анамнеза. Внешние фенотипические признаки определяли по Международной фенотипической шкале (МФШ) Glesby M.J., учитывающей 16 признаков дисморфизма соединительной ткани. Регистрация 6 и более клинических признаков считается достаточным критерием для постановки диагноза НДСТ.

У детей минеральную плотность костной ткани определяли с помощью Z критерия (Z-score). На основании этого критерия ставят диагноз: норма – Z-score от -1SD до +2,5 SD; умеренный дефицит минеральной плотности костной ткани – Z-score от -1SD до -2,5SD; выраженный дефицит минеральной плотности костной ткани – Z-score менее -2,5SD в сочетании с одним переломом и более. Минеральную плотность костной ткани измеряли с помощью костного рентгеновского денситометра «Lunar» (серия DPX, модель NT, производитель GE medical system).

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили на аппарате «Aloka SSD» – 1400 конвексным датчиком 3,5 МГц. Методом ИФА изучали:

ЛГ, ФСГ, эстрадиол (Е₂), прогестерон (П), пролактин (ПРЛ), тестостерон (Т). Исследования проводили на иммуноферментном планшетном анализаторе «MULTISCAN EX» (Финляндия) с помощью наборов фирмы HUMAN (Германия).

Электролиты Mg, Ca, K, Na в сыворотке крови и Ca в суточной моче определяли колориметрическим фотометрическим методом. Уровень Mg в ротовой жидкости определяли колориметрическим методом (с ксилидиновым синим). Уровень неорганического Р в крови определяли методом калориметрии. Активность ЩФ в сыворотке крови определяли кинетическим методом путем измерения скорости гидролиза эфира фосфорной кислоты – п-нитрофенилфосфата.

Иммунологическое исследование включало анализ: Т-лимфоцитов и их субпопуляций, уровней некоторых интерлейкинов, концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig G, A и M). Определялись абсолютное число лейкоцитов и лимфоцитов, иммунофенотипирование лимфоцитов с индикацией абсолютного и относительного количества, а также иммунорегуляторного индекса в прямой реакции поверхностной иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител (МКА) («Becton coulter», Франция). При помощи иммуноферментных тест-систем исследовались уровни интерлейкинов (IL) -1 β , -4, -6, -10, фактора некроза опухоли альфа – TNF- α , (Вектор-Бест, РФ), интерлейкина 17А (eBiosciences, San Diego, USA). Гуморальный иммунитет оценивали на основании содержания сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G методом ИФА при помощи иммуноферментных тест-систем (Вектор-Бест, РФ). Для микробиологического анализа проводили смыв с поверхности заднего свода и стенок влагалища 5,0 мл 6,0% раствора полиглюкина. Образцы замораживали при температуре -50⁰С. Перед проведением анализа образцы центрифугировали при 3000 g в течение 30 мин, осадок концентрировали. Видовой состав микрофлоры изучали с использованием тест-систем количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) «Фемофлор-16».

Психодиагностическое обследование проводили по цветовому тесту М. Люшера и патохарактерологическому диагностическому опроснику А. Е. Личко.

Статистическая обработка материалов проведена методами вариационной статистики, ранговой корреляции с использованием стандартного пакета прикладных программ. Результаты наблюдения и обследования заносили в разработанные карты с последующей статистической обработкой данных, построением графиков, анализом результатов и множественным корреляционным анализом с помощью критерия согласия Пирсона (для количественных вариантов) и Спирмена (для ранговых вариантов). Все группы были репрезентативны.

Результаты исследования и их обсуждение. Ретроспективный клинико-статистический анализ архивных данных на основе 165 историй болезни девочек-подростков 11–16 лет и их матерей показал, что у матерей угроза

прерывания беременности была в сроке 15 – 18 недель у 94 (57,0%), в сроке 21 – 22 недели – у 56 (33,9%). У матерей повторная беременность была у 105 (63,6%), роды преждевременные были у 58 (35,2%) в сроке 35-36 недель. Девочек-подростков, рожденных с малой массой – 47 (28,5%). Перенесли детские инфекции: скарлатину – 7 (4,2%), коклюш – 12 (7,3%), эпидемический паротит – 18 (10,9%), краснуху – 25 (15,2%), ветряную оспу – 37 (22,4%) ($p = 0,05$).

Проспективный клинико-статистический анализ был проведен у 216 девочек-подростков 11–16 лет, из которых 176 девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ и 40 их здоровых ровесниц. Двойным слепым рандомизированным методом обследуемая группа разделена на две: основная (ОГ) – 92, группа сравнения (ГС) – 84. Контрольную группу (КГ) составили 40 условно здоровых девочек-подростков того же возраста. Роды преждевременные в ОГ были у 38 (41,3%), в ГС – у 31 (36,9%), в КГ – у 5 (12,5%), преждевременное излитие околоплодных вод было у 19 (20,7%) в ОГ, в ГС – у 14 (16,7%), в КГ – у 1 (2,5%). Преэклампсия средней степени в ОГ – у 12 (13,0%), ГС – у 10 (11,9%), в КГ – у 1 (2,5%), кесарево сечение по показаниям со стороны матери: миопатия высокой степени – 6 (6,5%) в ОГ, 2 (2,4%) – в ГС, 1 (2,5%) – в КГ. Повторное кесарево сечение в ОГ – у 3 (3,3%), 2 (2,4%) – в ГС, в КГ не было. Токсикоз первой половины беременности отмечался у 35 (38,0%) в ОГ, 18 (21,4%) – в ГС и у 4 (10,0%) – в ГК. Во время беременности у 42 (45,7%) в ОГ и у 31 (36,9%) в ГС были ОРВИ, в КГ ОРВИ были у 5 (12,5%). Обострение экстрагенитальной патологии было у 51 (55,4%) в ОГ, 41 (48,8%) – в ГС, в КГ не было. Обострение экстрагенитальной патологии в ОГ: ЛОР – 38 (41,3%), ЖКТ – 32 (34,8%), заболевание почек – 30 (32,6%); в ГС – 21 (25,0%), 27 (32,1%), 21 (25,0%) соответственно ($p < 0,05$). У обследуемых девочек-подростков диагностировано по 3–5 признаков НДСТ (кариес, плоскостопие, миопия, искривление позвоночника).

С малой массой тела родились 21 (22,8%) в ОГ, 18 (21,4%) – в ГС, в КГ – 2 (5,0%). Экстрагенитальные заболевания были в ОГ у 44 (47,8%), в ГС – у 38 (45,2%), в КГ – у 4 (10,0%). ОРВИ – у 46 (50,0%), заболевания ЖКТ – у 51 (55,4%), ЛОР-органов – у 32 (34,8%) девочек-подростков ОГ; у 35 (41,4%), 48 (57,1%), 30 (35,7%) – ГС соответственно. Детские инфекционные заболевания были у всех обследованных девочек-подростков. Скарлатина – у 12 (13,0%), коклюш – у 15 (16,3%), эпидемический паротит – у 18 (19,6%), у 21 (22,8%) – краснуха, ветряная оспа – у 32 (34,8%) в ОГ и 15 (17,9%), 12 (14,3%), 10 (11,9%), 17 (20,2%) и 28 (33,3%) соответственно в ГС. В КГ у 5 (12,5%) девочек-подростков – ветряная оспа и у 5 (12,5%) – краснуха. НМЦ выявлено: дисменорея – у 53 (57,6%) в ОГ и 43 (51,2%) – в ГС, в КГ – у 3 (7,5%); аменорея – у 36 (39,1%) в ОГ, 27 (32,1%) – в ГС, 2 (5,0%) – в КГ; ПМК – у 29 (31,5%) в ОГ, 25 (29,8%) – в ГС и 1 (2,5%) – в КГ. Признаки НДСТ у обследованных девочек-подростков ОГ: дефицит массы тела – у 35 (38,0%), вегетососудистые дисфункции – у 15 (16,3%), нарушение сердечного ритма – у 10 (10,9%), выпадение зубов – у 52 (56,5%), сколиоз – у 62 (67,4%), заболевания ЖКТ – у

51 (55,4%); в ГС соответственно – 31 (36,9%), 12 (14,3%), 10 (11,9%), 27 (32,1%), 31 (36,9%), 48 (57,1%). В КГ: у 19 (47,5%) – кариес, у 5 (12,5%) – миопия (Рисунок 2).

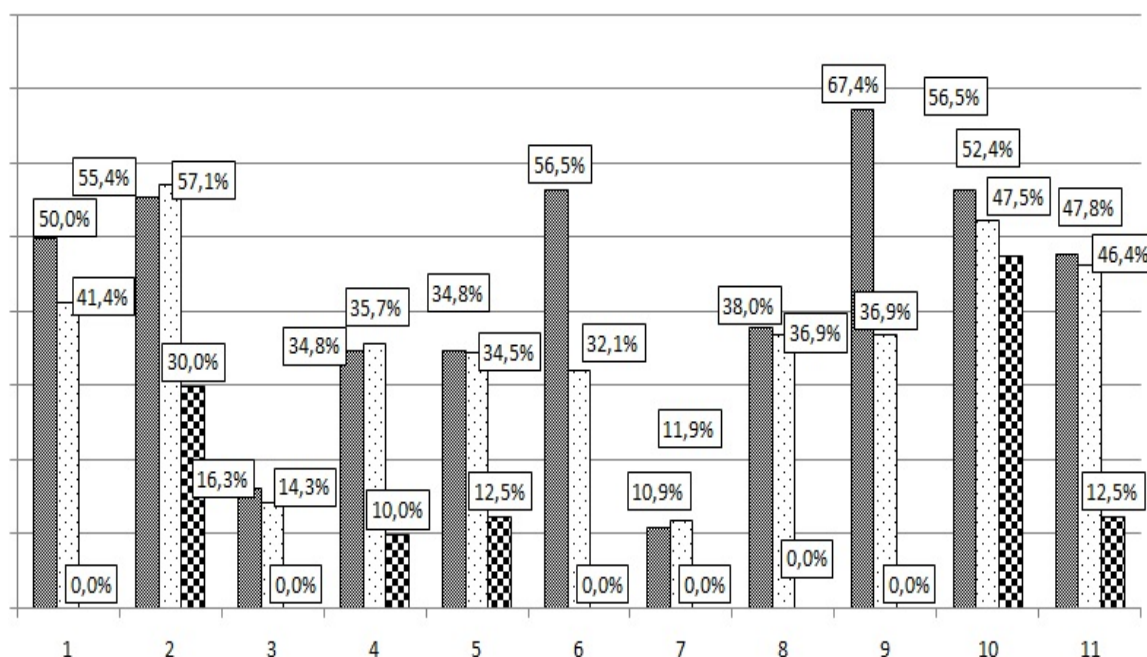


Рисунок 2 – Проспективный клинико-статистический анализ девочек-подростков. Экстрагенитальные заболевания.

Примечание: Доверительная вероятность $p = 0,05$. 1. – ОРВИ. 2. – ЖКТ. 3. – Вегето-сосудистые дистонии. 4. – ЛОР-органов. 5. – Пиелонефрит. 6. – Выпадение зубов. 7. – Нарушение сердечного ритма. 8. – Дефицит массы тела. 9. – Сколиоз. 10 – Кариес. 11. – Миопия.

Среди малых признаков НДСТ у девушек-подростков ОГ преобладали сколиоз, кифоз, кифосколиоз – у 62 (67,4%), выпадение зубов и кариес – у 52 (56,5%), у 23 (25,0%) установлена склонность к образованию синяков и повышенная кровоточивость тканей. Особенностью субъективного статуса девочек-подростков с НДСТ являлись преимущественно астенические жалобы, такие как: повышенная утомляемость, быстрая истощаемость, вялость, общая слабость, особенно по утрам, раздражительность, трудность сосредоточения и концентрации внимания, снижение работоспособности, памяти, плохой сон, апатия. Симптомы ВСД наблюдались уже в раннем возрасте, а в подростковом периоде отмечались в 15 (16,3%) случаях НДСТ. Уровень значимости различия ОГ и КГ по данному фактору $p_{0-к}$ при астеническом типе и дефиците массы тела составил $5,3E-06$, при ВСД – $6,7E-03$, соответственно, при выпадении зубов и кариесе – $2,2E-03$. У девочек-подростков с астеническим типом как в ОГ, так и в ГС в 63,0% случаев была аменорея, у девочек-подростков с выпадением зубов в 35,0% случаев были ПМК, так же как и у девочек-подростков со склонностью к синякам и кровоточивостью.

При осмотре девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ повышенная растяжимость кожи встречалась в ОГ и ГС с частотой 8,2–9,7%. Тонкие изменения на коже были представлены в виде нормотрофических вытянутых рубцов, которые чаще встречались в группах с НДСТ (61,9% и 55,7%). Диагностическая значимость одного признака синдрома тканевой дисплазии (СТД) кожи определяется только в совокупности с другими кожными фенотипами НДСТ. Широкие атрофические рубцы определялись чаще в группах пациентов с НДСТ (17,3% и 10,1%) ($p > 0,05$). Рубец в виде «папиросной бумаги» (симптом «папиросной бумаги») встречался в 53,8% случаев ОГ и в 44,3% – в ГС. Множественные стрии встречаются с одинаковой частотой как в ОГ – 20,0%, так и в ГС – 22,2%, а в КГ – 5,3% ($p < 0,05$). Наличие соединительнотканного дефекта и кожной патологии указывает на наличие прямой корреляции. Воронкообразная грудная клетка – распространенный порок развития грудины – у 31 (33,7%) в ОГ и у 30 (35,7%) – в ГС; сколиоз выставлен на основании осмотра и рентгеновских снимков у 67,4%; мышечная гипотония в 12,0% случаев отмечена в ОГ, в 10,7% случаев – в ГС. Необычная форма головы была у каждой третьей девочки-подростка обследуемых групп.

Уплотнение возведения стопы как отличие между группами не обнаружено. При проведении эпидемиологических исследований у 15,0% девочек-подростков установлена повышенная подвижность суставов. Суставная гипермобильность является одним из обычных клинических признаков НДСТ.

Среди тяжелых признаков НДСТ в ОГ и ГС преобладал синдром патологии пищеварительной системы – у 51 (55,4%) и у 48 (57,1%), соответственно.

У девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ в анамнезе были аллергические реакции, простудные, затяжные, хронические либо часто рецидивирующие заболевания инфекционного генеза, торпидные к традиционной терапии.

Корреляционный анализ малых признаков у девочек-подростков выявил, что между показателями возведения стопы и мышечной гипотонией, а также ВСД и мышечной гипотонией имеется весьма высокая корреляция (0,9). Мышечная гипотония также была в весьма высокой корреляции у девочек-подростков с высоким плоским небом (0,9).

При изучении корреляционной матрицы выраженности больших признаков НДСТ у девочек-подростков диагностировано, что пролапс митрального клапана и генитальные грыжи имеют весьма высокий коэффициент корреляции (0,9). Сколиоз, кифоз, пролапс митрального клапана, гастродуоденальный рефлюкс и перегородка в жёлчном пузыре находились в весьма высокой корреляции (0,9). Одной из форм НМЦ у девочек-подростков на фоне НДСТ является ПМК (31,5%).

При длительных и необильных ПМК целесообразно исследование цитокинового статуса. При этом нами впервые произведено исследование

уровня цитокинов у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ, который может меняться в ответ на ПМК как следствие изменения уровня стероидных гормонов.

Дисменорея у девочек-подростков с НДСТ ассоциируется в первую очередь с дисгармоничностью физического развития по гипотрофическому типу (38,0%) с функциональными нарушениями опорно-двигательного аппарата, с сочетанной хронической соматической патологией (100%), а также с высоким уровнем тревоги.

У группы девочек-подростков наблюдались высокие темпы снижения минеральной плотности костной ткани, астенический синдром сопровождался не только дисменореей, но чаще аменореей, которая при правильном питании и режиме труда и отдыха восстанавливалась.

Согласно данным УЗИ для девочек-подростков младшей возрастной группы с НДСТ характерно уменьшение размеров и объема яичников при нормальных размерах матки. В группе девочек-подростков 14–16 лет наблюдались «крайние» варианты: увеличение объема яичника больше $6,2 \text{ см}^3$ (мультифолликулярная эхокартина) ($p < 0,05$).

В пубертатный период матка цилиндрическая (58,0% случаев) или грушевидная (32,0% случаев), передне-задний размер шейки матки равен передне-заднему размеру тела матки. Длина тела матки у девочек-подростков ОГ 11–13 лет – $4,01 \pm 0,06 \text{ см}$; 14–16 – $4,51 \pm 0,06 \text{ см}$, приблизительно те же данные были в ГС – $4,12 \pm 0,08 \text{ см}$; и $4,51 \pm 0,09 \text{ см}$, соответственно, но были несколько меньше, чем в КГ. Ширина тела матки в ОГ и ГС не отличались, но показатели были меньше, чем в КГ. Значение передне-заднего размера матки у девочек-подростков 11–13 лет ОГ и ГС не отличались, такая же тенденция была в группе 14–16 лет. Подобная закономерность наблюдалась относительно параметров ширины шейки матки: при p между группой сравнения и контрольной – $4,0 \text{E}-0,5$, между ОГ и ГС – $4,5 \text{E}-0,1$. Длина шейки матки у девочек подростков 11–13 лет ОГ и ГС не отличалась, такая же тенденция отмечалась и в группе 14–16-летних, но они были выше, чем в КГ. Основное отличие было в показателях отношения длины тела матки к длине шейки матки: в ОГ – $1,50 \pm 0,03$, в ГС – $1,61 \pm 0,03$ – для 11–13 и 14–16-летних соответственно, в КГ – $1,96 \pm 0,07$, что было выше ($p < 0,05$).

Низкий уровень E_2 в обследуемых группах объясняется тем, что 38,0% девочек-подростков ОГ имели астенический тип телосложения и низкую массу тела, что являлось фенотипическим признаком НДСТ, который приводил к возникновению аменореи у девочек-подростков данной группы (39,1%). ЛГ в ОГ 11–13-летних девочек был ниже, чем в КГ ($2,1 \pm 0,2$; $2,90 \pm 0,01$), в ГС были похожие показатели ($2,4 \pm 0,4$; $2,90 \pm 0,01$). ФСГ в ОГ у девочек 11–13 лет был незначительно выше, чем в КГ ($3,21 \pm 0,01$; $3,00 \pm 0,01$). У девочек ГС 11–13 лет показатели ФСГ имели такую же тенденцию ($3,30 \pm 0,01$; $3,00 \pm 0,01$), в связи с чем индекс ЛГ/ФСГ снизился и составил 0,6, что свидетельствует об инфантильном типе гонадотропной функции гипофиза, абсолютной гипозестрогении и недостаточности лютеиновой фазы. При вероятности

различия ОГ и КГ – $4,9E-03$ и ОГ и ГС – $1,8E-04$. В возрастной группе 14–16 лет ЛГ был напротив незначительно выше показателей КГ ($4,2 \pm 0,1$; $4,1 \pm 0,1$; $3,8 \pm 0,2$), а ФСГ в ОГ и ГС был достоверно ниже ($p < 0,05$) показателей КГ ($2,60 \pm 0,01$; $2,60 \pm 0,01$; $3,10 \pm 0,01$ соответственно). В связи с этим высокий индекс пубертатной зрелости ($2,0–2,5$) встречался у 45,0% девочек-подростков, что объясняется мультифолликулярной структурой яичников и относительной гиперандрогенией как в ОГ, так и в ГС. У 55,0% девочек-подростков данной возрастной группы индекс пубертатной зрелости $< 1,0$, что говорит о незрелости половой системы, связанной с НДСТ. В ОГ девочек-подростков 11–13 и 14–16 лет уровень E_2 был ниже, чем в КГ ($0,13 \pm 0,01$; $0,14 \pm 0,01$ и $0,17 \pm 0,01$; $0,19 \pm 0,01$, соответственно), и в ГС девочек-подростков 11–13 и 14–16 лет он был также ниже, чем в КГ, при вероятности различия ОГ и КГ $1,3E-04$, основной и сравнения – $5,2E-02$. Вероятно, этим можно объяснить нарушение в половом созревании по показателям Ма, Ах, Ps, Me. Показатели Т были достоверно выше в ОГ девочек-подростков 11–13 лет ($1,81 \pm 0,09$) и в ГС ($1,69 \pm 0,01$) в отличие от КГ ($1,3 \pm 0,3$) ($p < 0,05$).

После проведения лечения гормональный фон нормализовался в основной группе у 89,3%, в группе сравнения – у 67,9% (Рисунок 3).

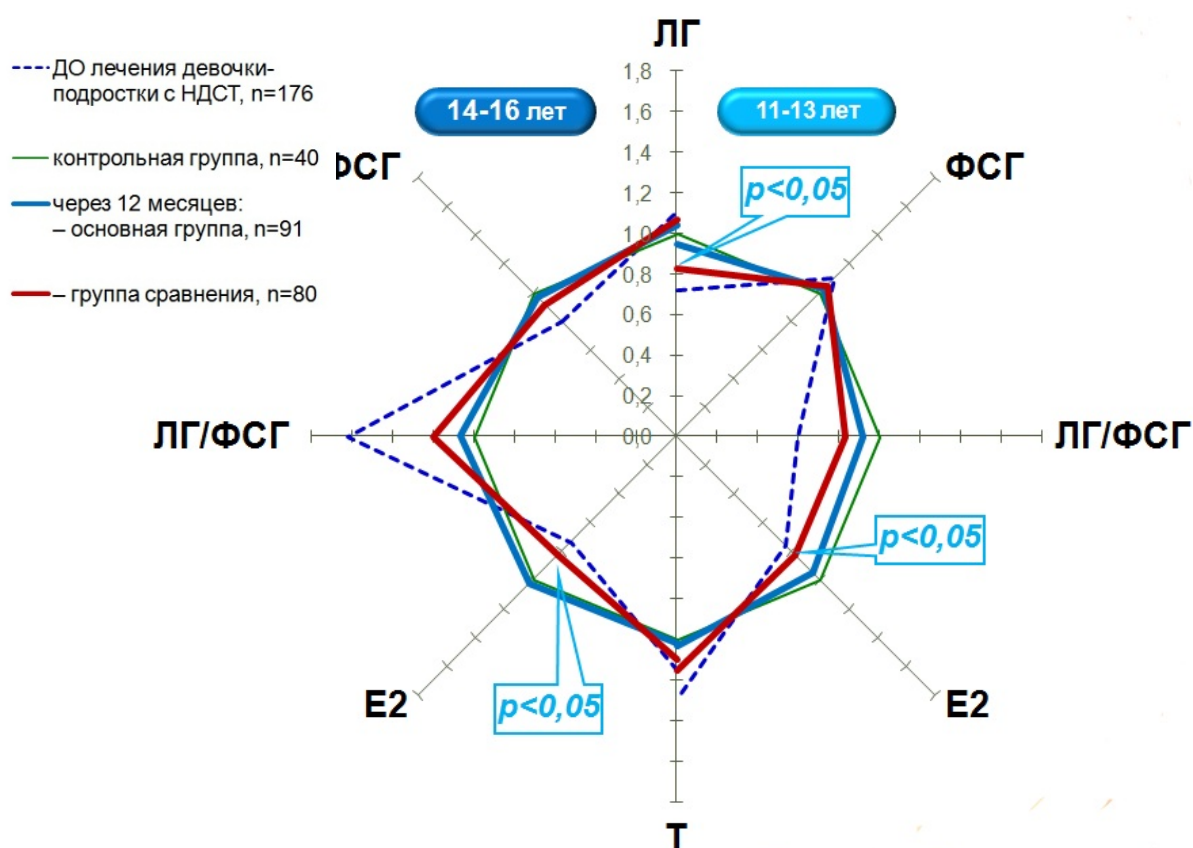


Рисунок 3 – Динамика изучаемых гормонов у девочек-подростков с НДСТ после лечения относительно таковых у девочек контрольной группы

Увеличение продукции IL-6, OPG и RANKL согласуется с современными представлениями о патогенезе НДСТ и роли иммунных нарушений в развитии заболевания. Увеличение уровня IL-6, OPG и RANKL при НДСТ свидетельствовало о наличии у данных пациентов компенсаторной реакции и направлен на стимуляцию синтеза коллагена и ускорение созревания фибробластов и предупреждает развитие выраженных диспластических изменений и осложнений.

Так называемый «коэффициент распределения» (КР) Mg представляет собой отношение уровня Mg в сыворотке крови (ммоль/л) к концентрации Mg в ротовой жидкости (ммоль/л), что может быть использовано для ранней диагностики скрытого дефицита Mg. Существенное снижение уровня Mg в ротовой жидкости на фоне его нормальных показателей в периферической крови свидетельствует о его скрытом дефиците.

Mg в ротовой жидкости имел умеренный коэффициент корреляции как в 11–13 лет, так и в 14–16 лет со всеми изучаемыми гормонами – до 0,5. Mg крови имел высокий коэффициент корреляции с E_2 у девочек-подростков 11–13 лет и в группе 14–16 лет (0,9). Са в крови обследуемых групп достоверно не отличался от КГ ($p > 0,05$), но коэффициент корреляции был весьма высоким с E_2 (1,0). Индекс минеральной плотности кости по данным денситометрии у девочек-подростков ОГ был ниже, чем в КГ. Снижение показателей Mg в крови девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ подтвердило роль мезенхимальной дисплазии в развитии у них НМЦ на фоне НДСТ.

Показатели ЩФ в ОГ были достоверно выше ($p < 0,05$), чем в КГ – 412 ± 20 , 276 ± 10 Ед/л, соответственно. Коэффициент корреляции ЩФ с Т (0,9) был весьма высоким. Индекс плотности костной ткани у девочек-подростков, как ОГ, так и ГС был ниже в сравнении с КГ, а Z-score составил $-1,5 \pm 0,1SD$ в ОГ и $-1,4 \pm 0,3 SD$ в ГС, в КГ – $-1,0 \pm 0,4SD$. Наиболее низкие показатели были в возрасте 16 лет. Установлено, что наличие НДСТ у девочек-подростков с НМЦ сочетается с достоверным ($p < 0,05$) увеличением сывороточной концентрации фактора активации остеокластов RANKL на фоне тенденции ($p < 0,1$) к увеличению уровня остеокластингибирующего фактора OPG. Анализ уровней изученных цитокинов в сыворотке крови обследованных девочек-подростков показал статистически значимое повышение концентрации RANKL ($p < 0,05$) и тенденцию к повышению OPG ($p < 0,1$) как в ОГ, так и в ГС. Так, среди девочек-подростков ОГ $56,8 \pm 3,7\%$ обследованных характеризовались уровнем RANKL выше 3,0 пг/мл, в то время как в КГ удельный вес девочек-подростков с указанными значениями RANKL составил $35,0 \pm 7,5\%$. Частота регистрации уровней OPG, превышающих 110 пг/мл, среди девочек-подростков ОГ составила $19,3 \pm 3,0\%$, в то время как среди КГ лица с такими показателями отсутствовали (Рисунок 4).

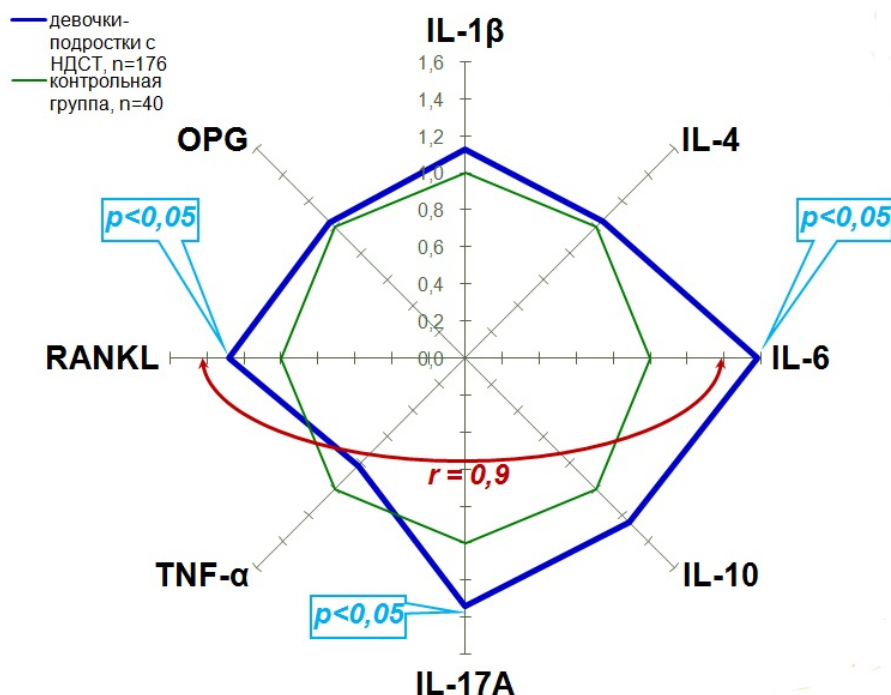


Рисунок 4 – Содержание цитокинов в крови у девочек-подростков с НДСТ относительно таковых у девочек контрольной группы до лечения

Микрофлора влагалища во всех группах представлена как типичными бактериями-эубиотами, так и условно-патогенными микроорганизмами. У пациенток как ОГ, так и ГС выявлены во влагалище энтерококки, факультативно- и облигатно-анаэробные стрептококки, кишечная палочка и грибы рода *Candida* с интенсивностью колонизации 6–7 Ig КОЕ/г.

Условно-патогенная микрофлора ротовой жидкости в ОГ была, преимущественно, представлена стрептококками, пептострептококками и «золотистым» стафилококком в количестве 4–5 Ig КОЕ/г. Частота выявления других условно-патогенных микроорганизмов в ротовой жидкости обследованных ОГ составила 1,3–4% при интенсивности колонизации до 4 Ig КОЕ/г.

Нарушение гармоничных отношений между всеми членами семьи было одной из причин неправильных условий семейного воспитания. Выявлены следующие типы негармоничных семей: неполная распавшаяся семья, в которой девочки оставались с матерями: ОГ – в 54 (58,7%) случаях, ГС – в 36 (42,9%) случаях; распадающаяся семья, в которой отношения между родителями сохранялись, но оставались конфликтными, по существу на грани с разрывом: ОГ – в 7 (7,6%) случаях, ГС – в 5 (6,0%) случаях; деструктивная семья с появлением в ней новых членов – отчима, сводных детей: ОГ – в 10 (10,9%) случаях, ГС – в 5 (6,0%) случаях; собственно негармоничная семья с формальными отношениями между родителями в силу зависимого положения одного из них перед другим: ОГ – в 7 (7,6%) случаях, ГС – в 8 (9,5%) случаях. При изучении состояния тревоги в группе девочек-подростков с НМЦ на фоне

НДСТ с использованием теста акцентуации характера А. Е. Личко в зависимости от преморбидной структуры их характера получены следующие результаты. Высокие показатели интенсивности тревоги были выявлены среди девочек-подростков в ОГ – у 63 (68,5%), в ГС – у 59 (70,2%), в КГ – у 2 (5,0%) – среди девочек-подростков с лабильным типом акцентуированной личности ($p < 0,05$); с астеноневротическим типом – в ОГ – у 54 (58,7%), в ГС – у 39 (46,4%), в КГ – у 3 (7,5%) соответственно ($p < 0,05$); с сенситивным типом – в ОГ – у 51 (55,4%), в ГС – у 44 (52,4%), в КГ – у 2 (5,0%) ($p < 0,05$); с психастеническим типом – в ОГ – у 54 (58,7%), в ГС – у 47 (56,0%), в КГ – у 3 (7,5%) ($p < 0,05$).

Значение показателя уровня тревоги по тесту М. Люшера определяется суммой весов последних трех позиций выбора, на которых стоят основные цвета (красный, желтый, синий и зеленый), причем вес 6-ой позиции равен 1, 7-ой – 2 и 8-ой – 3.

В ОГ – 23 (25,0%), в ГС – 19 (22,6%), в КГ – 1 (2,5%) девочки-подростки с лабильными чертами характера чаще помещали на 6–8 позицию основные цвета – синий, красный, реже зеленый и желтый. Для девочек с астеноневротическими чертами (в ОГ – у 14 (15,2%), в ГС – у 14 (16,7%), в КГ – у 2 (5,0%)) было характерно размещение на кратные позиции ряда желтого, синего, реже зеленого и красного цветов. С сенситивным типом акцентуации 20 (21,7%) в ОГ, 16 (19,1%) в ГС, 1 (2,5%) в КГ обследуемых с равной частотой помещали на последние позиции зеленый, красный, желтый и синий. С психастеническими чертами – 12 (13,0%) в ОГ, 10 (11,9%) в ГС, 1 (2,5%) в КГ при распределении основных цветов чаще в конец ряда помещали желтый, затем красный, реже зеленый и синий цвета ($p < 0,05$). Для 15 (27,8%) из 54 девочек в ОГ, для 8 (17,0%) из 47 в ГС, для 2 (66,7%) из 3 в КГ с психастеническими чертами характера был свойственен фобический тип отношения к своему состоянию. Из основных цветов отвергался, прежде всего, зеленый и красный, что могло указывать на подавление потребности в активных действиях для достижения положительного результата.

При лабильном типе акцентуации о возможной перестройке отношений к болезни можно было предполагать у 7 (11,1%) из 63 в ОГ, у 6 (10,1%) из 59 в ГС и у 1 (50,0%) из 2 в КГ. В подгруппе девочек-подростков с астеноневротическим типом акцентуации о возможной компенсации тревоги можно было предполагать у 6 (11,1%) из 54 в ОГ, у 10 (25,6%) из 39 в ГС и у 1 (33,3%) из 3 в КГ.

У часто болеющих девочек-подростков регистрировалась микрополиадения, а также астенический синдром (52,3%). Часто болеющие девочки-подростки (59,5%) с хроническим аденоидитом имели разнообразные причины гипертрофии носоглоточной миндалины: неблагоприятные бытовые условия и недостаточное питание – 14,2%; аллергические процессы с персистирующими круглогодичными или аллергическими ринитами – 11,9%; наличие в анамнезе лимфатико-гипопластической аномалии конституции – 8,2%; атопического дерматита – 16,1%. Аденоиды у 46,4% детей были истинно

гипертрофированными (II–III степень) и у 25,8% – находились в состоянии хронического воспаления, сопровождающегося характерной воспалительной отечностью. Аденоидные вегетации сочетались с гипертрофией небных миндалин в 8,6% случаев, аденоидит с хроническим синуситом – в 5,2% случаев.

Наблюдается разнонаправленность изменений в Т-клеточном звене иммунитета у часто и длительно болеющих девочек–подростков. При определении иммунофенотипа лимфоцитов было установлено, что уменьшение содержания CD3⁺ клеток у часто болеющих девочек–подростков в значительной степени сопровождалось статистически недостоверным снижением абсолютного числа CD4⁺ клеток ($p > 0,05$). Кроме этого отмечено недостоверное снижение ($p > 0,05$) абсолютного числа CD8⁺ клеток (лимфоцитов), что может способствовать преобладанию стимулирующего влияния CD4⁺ клеток, в том числе и на В-лимфоциты. Уровень CD16⁺ лимфоцитов (NK–клеток), клеток-эффекторов был повышен у часто болеющих девочек–подростков статистически достоверно по сравнению с показателем у эпизодически болеющих девочек–подростков ($p < 0,05$), что, вероятно, обусловлено заместительным действием CD16⁺ клеток в условиях более выраженного снижения активности супрессорного звена. По данным литературы, активное течение инфекционного процесса характеризуется повышением количества CD16⁺ клеток, а снижение количества CD8⁺ лимфоцитов, сопровождается увеличением индекса иммунорегуляции CD4/CD8 и проявляется увеличенной активностью процесса. Увеличение индекса иммунорегуляции у часто и длительно болеющих девочек-подростков следует расценить как состояние гиперактивности, у которых наблюдались низкие уровни сывороточных IgA, IgM ($1,18 \pm 0,09$ г/л и $0,95 \pm 0,03$ г/л соответственно) на фоне повышения содержания IgE в 3,2 раза ($p < 0,05$). Уровень IgG сохранялся в пределах физиологического уровня, так как различия статистически не достоверны ($p > 0,05$). Полученные результаты согласуются с современными представлениями о роли иммунной системы в развитии НДСТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НДСТ остается недостаточно изученной проблемой, что обусловлено ее клинической гетерогенностью, отсутствием единой терминологии, общепринятых критериев диагностики и оценки степени тяжести. При этом трудно выделить сообщения о механизмах развития конкретных клинических проявлений и о патогенезе НДСТ. Некоторые проявления НДСТ имеют механические причины: снижение механической прочности и эластичности соединительной ткани ведет к патологии органов, где волокнистая соединительная ткань является функционально ведущей, – к сколиозу, кифозу, нефроптозу, развитию грыж, повышенной растяжимости кожи, с более сложным патогенезом связано развитие мигрени, дисфункции вегетативной нервной системы, нарушений сердечного ритма. НДСТ сопровождается нарушением менструальной функции у девушек (дисменорея, аменорея, ПМК), формированием репродуктивных нарушений (недостаточностью рецепторного аппарата железистого эпителия, недоразвитием, гипоплазией и гипофункцией репродуктивных органов, склонностью к тромбообразованию).

Своевременное проведение реабилитации, диспансеризации и психопрофилактики у девочек-подростков с НМЦ при НДСТ позволило снизить удельный вес дальнейших осложнений: нарушений репродуктивной функции и бесплодия у будущих женщин-матерей, что способствовало быстрейшему выздоровлению и поэтапной подготовке к материнству.

Внедрение в практическое здравоохранение нового патогенетически обоснованного подхода к ведению девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ, предусматривающего выделение их в группы повышенного риска, своевременная диагностика патологических отклонений с учетом цитокиновых показателей, адекватная терапия с индивидуальным подбором гормональных средств в зависимости от имеющихся нейро-обменно-эндокринных нарушений в организме и соматического здоровья девочек, комплексная реабилитация, позволили повысить эффективность лечебных мероприятий, направленных на нормализацию деятельности репродуктивной системы и сохранение здоровья будущих матерей.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе дано теоретическое обоснование и предложено решение актуальной научно-практической проблемы современной детской и подростковой гинекологии – снизить частоту нарушений становления репродуктивного здоровья у девочек-подростков с НДСТ путем разработки научно обоснованного комплекса мероприятий по профилактике, диагностике и лечению репродуктивной функции.

1. Комплекс фенотипических маркеров, характерных для девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ был представлен сколиозом (67,4%), заболеваниями ЖКТ (55,4%), выпадением зубов, кариесом (56,5%), астеническим типом сложения, дефицитом массы тела (38,0%), склонностью к синякам, повышенной кровоточивостью (25,0%), вегетососудистой дисфункцией (16,3%). Девочки-подростки родились от преждевременных родов в 41,3% случаев. Преэклампсия средней степени была у 13,0% матерей, обострение экстрагенитальной патологии у них было в 55,4% случаев, ЛОР – у 41,3%, ЖКТ – у 34,8% ($p < 0,05$).

2. Согласно данным эхографического обследования для девочек-подростков младшей возрастной группы с НДСТ характерно уменьшение размеров и объема яичников при нормальных размерах матки ($p < 0,05$). В группе девочек-подростков 14–16 лет наблюдались «крайние» варианты: увеличение объема яичника больше 6,2 см³ (мультифолликулярная эхокартина).

2.1. Для группы обследуемых 11–13 лет характерно снижение ЛГ ($2,1 \pm 0,2$ МЕ/л), повышение ФСГ ($3,20 \pm 0,01$ МЕ/л) ($p < 0,05$), в связи с чем индекс ЛГ/ФСГ составляет 0,6, что свидетельствует об инфантильном типе гонадотропной функции гипофиза, абсолютной гипозэстрогении и недостаточности лютеиновой фазы.

2.2. В группе девочек-подростков 14–16 лет, напротив, отмечается достоверное повышение ЛГ ($4,2 \pm 0,1$ МЕ/л) и снижение ФСГ ($2,60 \pm 0,01$ МЕ/л) ($p < 0,05$). Высокий индекс пубертатной зрелости (2,0–2,5) встречается у 45,0 % обследуемых пациенток, что подтверждается мультифолликулярной структурой яичников и относительной гиперандрогенией как в ОГ, так и в ГС. У 55,0% данной возрастной группы индекс пубертатной зрелости $< 1,0$, что также говорит о незрелости половой системы и связано с НДСТ.

2.3. В изучаемых группах девочек-подростков уровень E₂ как в 11–13 ($0,13 \pm 0,01$; $0,14 \pm 0,01$ нмоль/л), так и в 14–16 лет ($0,14 \pm 0,01$; $0,17 \pm 0,01$ нмоль/л) был ниже, чем в КГ ($0,17 \pm 0,01$; $0,19 \pm 0,01$ нмоль/л) ($p < 0,05$). Вероятно, этим можно объяснить нарушение в половом созревании по показателям формулы Таннера (Ma, Ax, P, Me).

2.4. Показатели Т были достоверно выше во всех возрастных группах как ОГ ($1,8 \pm 0,09$; $1,8 \pm 0,01$ нмоль/л), так и ГС ($1,6 \pm 0,01$; $1,7 \pm 0,01$ нмоль/л) ($p < 0,05$), что объяснялось стрессовыми факторами, связанными с косметическим синдромом, который является маркером НДСТ, а также в связи с видами

неправильного воспитания и типами негармоничных семей в исследуемых группах. Нормализация гормонального фона после лечения в ОГ составила 89,3%, в ГС – 67,9%. При изучении корреляционной матрицы показателей гормонов и размеров яичников у девочек-подростков всех возрастных групп коэффициент корреляции был высоким у яичников и E_2 (0,9), яичников и Т (0,9), а также определяется обратная корреляционная связь между E_2 и IL-6.

3. Снижение показателей Mg в крови ($0,66 \pm 0,20$ ммоль/л) и ротовой жидкости ($0,51 \pm 0,29$ ммоль/л) подтвердило роль мезенхимальной дисплазии в развитии НМЦ. Показатели ЩФ в ОГ и ГС были достоверно выше, чем в КГ (412 ± 20 ; 400 ± 20 ; 276 ± 10 Ед/л соответственно) ($p < 0,05$). Высоким был коэффициент корреляции Ca с E_2 (1,0), Mg с E_2 (0,9) и обратной корреляционной связи между минеральной плотностью костной ткани и ФСГ (0,9).

3.1. Анализ уровней изучаемых цитокинов в сыворотке крови показал статистически значимое повышение концентрации IL-6, OPG и RANKL. Имела место положительная корреляция уровней IL-6 с концентрациями OPG и RANKL.

3.2. Содержание Ca в моче было ниже возрастной нормы ($1,10 \pm 0,10$ ммоль/л) у девочек-подростков с генеалогическим анамнезом. Показатель Z-score составил $-1,5 \pm 0,1SD$ в ОГ, $-1,4 \pm 0,3SD$ – в ГС и $-1,0 \pm 0,4SD$ – в КГ ($p < 0,05$). Минеральная плотность костной ткани находилась в прямой корреляционной связи с E_2 и обратной корреляционной связи с ФСГ.

4. Изучение показателей микрофлоры влагалища и ротовой жидкости выявило, что ведущими возбудителями инфекционного процесса во влагалище являлись энтерококки, факультативно- и облигатно-анаэробные стрептококки, кишечная палочка и грибы рода Candida с интенсивностью колонизации 6–7 Ig КОЕ/г, а возбудителями воспалительного процесса полости рта во всех группах являлись облигатно-анаэробные стрептококки и «золотистый» стафилококк. При этом уровень условно-патогенной микрофлоры в ротовой жидкости не превышал 4–5,1 Ig КОЕ/г.

5. У девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ наблюдались низкие уровни сывороточных IgA, IgM ($1,18 \pm 0,09$ г/л и $0,95 \pm 0,03$ г/л, соответственно), а уровень IgG сохранялся в пределах физиологического уровня ($p > 0,05$), что связано с переходом IgG из сыворотки крови в секрет дыхательных путей в связи с повышенной проницаемостью мембранных структур под влиянием воспаления.

Содержание IgE повышено в 3,2 раза ($p < 0,05$), что объясняется затяжными, хроническими либо часто рецидивирующими заболеваниями инфекционного генеза (ОРВИ, герпетические инфекции).

6. Девочки-подростки более склонны к возникновению аллергических и аутоиммунных реакций, которые являются синдромом иммунологических нарушений, а иммунный дисбаланс у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ подтверждает необходимость проведения иммунокоррекции.

7. Высокая интенсивность тревоги является общей характеристикой эмоционального состояния пациенток в основном с лабильным (68,5%), астеноневротическим (58,7%), психастеническим (58,7%), сенситивным (55,4%) типами акцентуации характера ($p < 0,05$). Исследование тревоги при помощи цветового теста М. Люшера показало, что повышение ее уровня зависит как от преморбидной структуры личности пациенток, так и от характера. Нарушение гармоничных отношений между членами семьи было одной из причин неправильных условий семейного воспитания девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.

8. После лечения группы существенно различаются ($p < 0,05$), что свидетельствует о большой эффективности предложенного лечения по сравнению со стандартным. Нормализация уровней IL-6, а также OPG и RANKL свидетельствовала о компенсаторной реакции, направленной на стимуляцию синтеза коллагена и ускорение созревания фибробластов, в определенной мере способствуя предупреждению развития выраженных диспластических изменений и осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики нарушений репродуктивного здоровья девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ необходима активизация комплекса мероприятий по пропаганде здорового образа жизни детскими гинекологами.

2. Для восстановления менструального цикла у девочек-подростков на фоне НДСТ рекомендуем применять следующие схемы лечения:

2.1. Для группы 11–13-летних – фолиевую, глутаминовую кислоты и витамин Е. Эти препараты назначать следующим образом: с 1 по 11 день – фолиевая кислота по 50 мкг 3 раза в сутки, глутаминовая кислота по 0,1 г 3 раза в сутки, витамин Е по 50 мг 1 раз в сутки после еды; с 5 дня «Ременс» по 10 капель 3 раза в сутки за 30 минут до еды; с 12 по 18 день – фолиевая кислота по 50 мкг 2 раза в сутки, глутаминовая кислота по 0,1 г 2 раза в сутки, витамин Е по 100 мг 1 раз в сутки после еды; с 19 по 23 дня – фолиевая кислота по 50 мкг 1 раз в сутки, глутаминовая кислота по 0,1 г 1 раз в сутки, витамин Е по 150 мг 1 раз в сутки после еды; с 24 по 28 день перерыв.

2.2. Для 14–16-летних – с 1 по 14 день цикла фолиевая кислота по 50 мкг 3 раза в сутки; с 5 дня «Витокан» по 30 капель 3 раза в сутки за 30 минут до еды; с 15 дня по 28 день «Аевит» по 1 таблетке 2 раза в сутки и глутаминовая кислота по 0,1 г 3 раза в сутки; с 16 по 25 день – дуфастон по 1 таблетке 1 раз в сутки.

3. При ПМК в схему лечения добавлять сбор кровеостанавливающих трав: крапива, пастушья сумка, спорыш, тысячелистник по 1/3 стакана 3 раза в сутки за 30 мин. до еды; аскорбиновую кислоту по 500 мг 3 раза в сутки – в течение 7 дней.

4. При дисменорее в схему лечения включать свечи «Вибуркол» 1–2 раза в сутки ректально; «Риабал» по 1 таблетке 3 раза в сутки за 3 дня до менструации и во время менструации – 10 дней.

Данные схемы применяются в течение 3-х месяцев.

5. При психоэмоциональных нарушениях, сопровождающихся высоким уровнем тревоги, назначать глицин в младшей возрастной группе по 1 таблетке 2 раза в сутки; для старшей возрастной группы – «Персен» по 1 таблетке 2 раза в сутки, «Деприм» по 1 таблетке 2 раза в сутки, «Санасон» по 1 таблетке за час до сна. Данная схема применяется в течение месяца.

6. Всем девочкам-подросткам с НМЦ на фоне НДСТ проводить стабилизацию минерального обмена. Магний – 2 раза в сутки по 2 таблетки в течение 2-х месяцев, «Кальций Дз-никомед» – 2 раза в сутки по 1 таблетке в течение двух месяцев. Коррекция биоэнергетического состояния организма: хондроитин сульфат (хондроитин комплекс). Затем физиотерапия, кинезотерапия.

7. Часто и длительно болеющим девочкам-подросткам 2 раза в год в период предполагаемой повышенной заболеваемости ОРВИ (октябрь, март) рекомендуем получать в течение месяца «Амиксин» 0,06 по 1 таблетке 1 раз в

неделю; общее ультрафиолетовое облучение (УФО) по ускоренной схеме (с $\frac{1}{2}$ до 4 биодоз).

8. При показателях Mg в крови $0,66 \pm 0,22$ ммоль/л, в ротовой жидкости – $0,7 \pm 0,29$ нмоль/л, Са в крови $2,0 \pm 0,10$ ммоль/л рекомендуем проводить сочетанный электрофорез Mg^{++} (с анода) и аскорбиновой кислоты (с катода) по общей методике Вермеля по схеме¹ (12 дней) + дарсонвализацию волосистой части головы и шейно-воротниковой зоны (12 дней), по окончании – эндоназальный электрофорез витамина B₆ по схеме¹ (12 дней) в сочетании с общим УФО интегральным спектром по ускоренной схеме (16 дней).

¹ Схемы электрофореза предусматривают постепенное нарастание силы тока и увеличение экспозиции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проблема НДСТ остается актуальной, так как нет единой классификации фенотипических признаков НДСТ, не сформулирована четкая модель патогенеза НДСТ. Широкое распространение, прогрессивный характер течения, полиорганность поражения и нередко неблагоприятный исход данной патологии делают ее особенно актуальной и значимой.

Дальнейшая разработка данной темы расширит понимание особенностей метаболизма соединительной ткани, а предложенный нами лечебно-профилактический алгоритм позволит снизить частоту акушерско-гинекологической патологии путем раннего выявления и профилактики признаков НДСТ при становлении репродуктивной функции у девочек-подростков, что в свою очередь улучшит демографические показатели в будущем.

Дальнейшие исследования в данном направлении представляются весьма перспективными.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИСЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР (статьи):

1. Dysfunctional Uterine Bleeding in Adolescents concepts of Pathophysiology and Management / L. A. Matytsina, E. V. Zoloto [et al.] // Prim Care. – 2006. – Vol. 33, № 2. – P. 503–515. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, поведение статистической обработки данных исследования; соавторами выполнен анализ, обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)*
2. Матыцина, Л. А. Этиопатогенетические факторы возникновения пубертатных маточных кровотечений / Л. А. Матыцина, Е. В. Золото, Л. В. Синенко // Здоровье женщины. – 2005. – № 4. – С. 97–99. *(Диссертанту принадлежит часть клинического материала исследования, обобщение результатов; соавторам принадлежит часть клинического материала, выполнен анализ, проведена статистическая обработка, сформулированы выводы исследования)*
3. Золото, Е. В. Реабилитация, диспансеризация и психопрофилактика у девочек-подростков с пубертатными маточными кровотечениями на фоне хронического стресса / Е. В. Золото, Л. А. Матыцина // Медико-социальные проблемы семьи. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 118–120. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов, формирование выводов; соавторам принадлежит поиск и часть анализа литературных источников)*
4. Особенности полового поведения девушек-подростков и молодых женщин с нарушением менструального цикла и нервной анорексией в анамнезе / И. В. Бабенко-Сорокопуд, Е. В. Золото [и др.] // Университетская клиника. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 18–20. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов, формулирование выводов; соавторам принадлежит поиск и часть анализа литературных источников)*
5. Особенности течения беременности и ведение родов у юных / В. В. Вустенко, Е. В. Золото [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 41–43. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов, формулирование выводов; соавторам принадлежит поиск и часть анализа литературных источников)*
6. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических гепатитов у детей / А. И. Бобровицкая, Е. В. Золото [и др.] // Университетская клиника. – 2017. – Т. 2, № 3 (24). – С. 10–13. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, анализ результатов; соавторами выполнен анализ, обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)*
7. Здоровье детей-подростков и молодежи как репродуктивный потенциал нации / Э. Б. Яковлева, Е. В. Золото [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 19–21. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, поведение статистической обработки данных)*

- исследования; соавторами выполнен анализ, обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)
8. Золото, Е. В. Дисплазия соединительной ткани – проблема в современной медицине: лекция / Е. В. Золото // Университетская клиника. – 2018. – № 4 (29). – С. 58–61.
 9. Чайка, А. В. Особенности минеральной плотности костной ткани у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, нарушением менструального цикла и дерматопатиями / А. В. Чайка, Е. В. Золото // Торсуевские чтения. – 2018. – № 4 (22). – С. 27–31. *(Диссертанту принадлежит часть клинического материала исследования, обобщение результатов; соавторам принадлежит часть клинического материала, выполнен анализ, проведена статистическая обработка, сформулированы выводы исследования)*
 10. Золото, Е. В. Оценка уровня тревоги у девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне дисплазии соединительной ткани / Е. В. Золото // Медико-социальные проблемы семьи. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 37–40. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, проведение статистической обработки данных исследования; соавторами выполнен анализ, обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)*
 11. Золото, Е. В. Медицинская реабилитация при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков / Е. В. Золото, Л. П. Томачинская // Университетская клиника. – 2019. № 4. – С. 41–46. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов, формулирование выводов; соавторам принадлежит поиск и часть анализа литературных источников)*
 12. Золото, Е. В. Особенности гормонального статуса девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е. В. Золото // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 23–27.
 13. Клинико-гематологические особенности при частых и рецидивирующих заболеваниях у детей / Р. Ф. Махмутов, Е. В. Золото [и др.] // Университетская клиника. – 2019. – № 1 (30). – С. 58–61. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, поведение статистической обработки данных исследования; соавторами выполнен анализ, обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)*
 14. Оценка состояния кожи у девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. А. Железная, Е. В. Золото [и др.] // Торсуевские чтения. – 2019. – № 3 (25). – С. 27–30. *(Диссертанту принадлежит часть клинического материала исследования, обобщение результатов; соавторам принадлежит часть клинического материала, выполнен анализ, проведена статистическая обработка, сформулированы выводы исследования)*

15. Особенности иммунологического статуса часто болеющих девочек-подростков / Р. Ф. Махмутов, Е. В. Золото [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 35–41. *(Диссертанту принадлежит часть клинического материала исследования, обобщение результатов; соавторам принадлежит часть клинического материала, выполнен анализ, проведена статистическая обработка, сформулированы выводы исследования)*
16. Золото, Е. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и ее симптомы у девочек-подростков с нарушением менструального цикла / Е. В. Золото // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 67–72.
17. Особенности иммунологического статуса часто болеющих девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Р. Ф. Махмутов, Е. В. Золото [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 214–219. *(Диссертанту принадлежит часть клинического материала исследования, обобщение результатов; соавторам принадлежит часть клинического материала, выполнен анализ, проведена статистическая обработка, формулированы выводы исследования)*
18. Золото, Е. В. Предикторы расстройств репродуктивного здоровья у девочек-подростков с НДСТ / Е. В. Золото // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 28, № 2. – С. 160–167.
19. Реабилитация часто и длительно болеющих девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Р. Ф. Махмутов, Е. В. Золото [и др.] // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2019. - № 1 (45). – С. 62–71. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов, формулирование выводов; соавторам принадлежит поиск и часть анализа литературных источников)*
20. Чайка, А. В. Влияние семейных отношений на девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне дисплазии соединительной ткани / А. В. Чайка, Е. В. Золото // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2018. – № 4 (44). – С. 57–61. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, проведение статистической обработки данных исследования; соавторами выполнен анализ, обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)*

Публикации в нелицензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР (статьи):

1. Чайка, В. К. Количественная и качественная оценка некоторых стероидных и пептидных гормонов у девочек-подростков с пубертатными маточными кровотечениями / В. К. Чайка, Е. В. Золото // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Труды Крымского гос. мед. университета им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2008. – Т. 144, ч. IV. – С. 241–242. *(Диссертанту принадлежит часть клинического материала исследования, обобщение результатов; соавторам принадлежит часть клинического материала, выполнен анализ, проведена статистическая обработка, сформулированы выводы исследования)*
2. Айкашев, С. А. Новые подходы к лечению хронического урогенитального кандидоза и коморбидного хронического сальпингофорита / С. А. Айкашев, Е. В. Золото, С. С. Фролов // Вестник здравоохранения: сборник научно-практических работ. – 2016. – Вып. 1, ч.1. – С. 40–42. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов, формулирование выводов; соавторам принадлежит поиск и часть анализа литературных источников)*
3. Золото, Е. В. Функциональный статус гипоталамо-гипофизарной системы больных с пубертатными маточными кровотечениями при различных клинических вариантах течения / Е. В. Золото // Збірник наукових праць асоціації акушерів – гінекологів України. – К.: Інтермед, 2007. – С. 309–311.
4. Золото, Е. В. Экстрагенитальная патология и пубертатные маточные кровотечения у девочек-подростков / Е. В. Золото // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: «Інтермед», 2010. – С. 139–142.
5. Золото, Е. В. Оценка уровня тревоги у девочек-подростков с пубертатными маточными кровотечениями / Е. В. Золото, Л. А. Матыцина // Збірник наукових праць асоціації акушерів – гінекологів України. – К.: Інтермед, 2006. – С. 300 – 303. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, анализ результатов; соавторами выполнен анализ, обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)*
6. Основные принципы терапии пубертатных маточных кровотечений в зависимости от клинического варианта течения / В. К. Чайка, Е. В. Золото, Л. В. Желтоноженко, М. Ю. Сергиенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2009. – С. 674–677. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов, формулирование выводов; соавторам принадлежит поиск и часть анализа литературных источников)*

Тезисы:

1. Золото, Е. В. Особенности гормонального статуса при аномальных маточных кровотечениях у девочек-подростков в военное время и негормональные методы лечения / Е. В. Золото, Э. Б. Яковлева, О. Н. Долгошапко // Медицина военного времени. Донбасс 2014–2015 : Материалы научно-практической конференции. ДНР. Донецк, 29-30 октября 2015 г. – Донецк: ДонНМУ им. М. Горького, 2015. – С. 10–11. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, поведение статистической обработки данных исследования; соавторами выполнен анализ, обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)*
2. Опыт охраны репродуктивного здоровья детей и подростков / И. В. Бабенко-Сорокопуд, Е. В. Золото [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 2. – С. 37–39. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, проведение статистической обработки данных исследования; соавторами выполнен анализ, обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)*
3. Чайка, А. В. Репродуктивное здоровье девочек-подростков при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // А. В. Чайка, Е. В. Золото, Э. Б. Яковлева // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2016. – Вип. 2(38). – Додаток (Матеріали XIV з'їзду акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 22-23 вересня, 2016)). – Київ, 2016. – С. 37–38. *(Диссертанту принадлежит часть клинического материала исследования, обобщение результатов; соавторам принадлежит часть клинического материала, выполнен анализ, проведена статистическая обработка, сформулированы выводы исследования)*
4. Использование анонимного анкетирования среди подростков и молодежи в профилактических целях / И. В. Бабенко-Сорокопуд, Е. В. Золото [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины: материалы международной конференции Прикаспийских государств (6-7 октября 2016 г.) – Астрахань, 2016. – С. 43–44. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов, формулирование выводов; соавторам принадлежит поиск и часть анализа литературных источников)*
5. Особенности профилактической помощи девочкам-подросткам для сохранения репродуктивного здоровья / Э.Б. Яковлева, Е. В. Золото [и др.] // Материалы Пленума Российского общества акушеров-гинекологов «Мать и дитя». Сочи, 28-30 июня 2016 г. – Сочи, 2016. – С. 77–78. *(Диссертанту принадлежит клинический материал*

- исследования, поведение статистической обработки данных исследования; соавторами выполнен анализ, обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)
6. Особенности профилактической помощи девочкам-подросткам для сохранения репродуктивного здоровья / Э. Б. Яковлева, Е. В. Золото [и др.] // Материалы XVII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя», 27–30 сентября 2016 г. – М., 2016. – С. 305. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов, формулирование выводов; соавторам принадлежит поиск и часть анализа литературных источников)*
 7. Чайка, А. В. Особенности репродуктивной функции у девочек-подростков при синдроме соединительнотканной дисплазии / А. В. Чайка, Е. В. Золото, С. А. Айкашев // Вестник здравоохранения: сборник научно-практических работ. – 2016. – Вып.1, ч.3. – С. 627–628. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов, формулирование выводов; соавторам принадлежит поиск и часть анализа литературных источников)*
 8. Амбулаторно-поликлиническая помощь девочкам-подросткам / Э. Б. Яковлева, Е. В. Золото [и др.] // Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья: сборник тезисов XXIII Всероссийского конгресса с международным участием (4–6 апреля 2017 г.). – М., 2017. – С. 85–86. *(Диссертанту принадлежит часть клинического материала исследования, обобщение результатов; соавторам принадлежит часть клинического материала, выполнен анализ, проведена статистическая обработка, сформулированы выводы исследования)*
 9. Фролов, С. С. Питание подростков и риски для репродукции / С. С. Фролов, О. Н. Долгошапко, Е. В. Золото // «Репродуктивное здоровье подростков и молодежи как социальное явление. Проблемы и перспективы» и «Сохранение репродуктивного здоровья подростков и молодежи. Тенденции. Практический опыт». Тезисы докладов и материалы республиканских научно-практических конференций 25.04. 2018 г. и 25. 10. 2018 г. – Донецк, 2018. – С. 25–27. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов, формулирование выводов; соавторам принадлежит поиск и часть анализа литературных источников)*
 10. Золото, Е. В. Синдром неврологических вегетативных нарушений при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков с нарушением менструального цикла / Е. В. Золото, А. А. Железная, Э. Б. Яковлева // Университетская клиника. – 2019. – Приложение. Материалы III Международного медицинского форума Донбасса 14–15 ноября 2019 г. – С. 177–178. *(Диссертанту принадлежит часть клинического материала исследования, обобщение результатов; соавторам принадлежит часть клинического материала, выполнен*

анализ, проведена статистическая обработка, сформулированы выводы исследования)

11. Цитокины у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е. В. Золото [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины: материалы научно-практической конференции «Инновационные перспективы медицины Донбасса» в рамках V Международного научного форума ДНР с 21 по 23 мая 2019 г. Секция «Инновационные междисциплинарные научно-практические подходы в сфере репродуктивного здоровья. – 2019. – № 3. – С. 276–277. *(Диссертанту принадлежит часть клинического материала исследования, обобщение результатов; соавторам принадлежит часть клинического материала, выполнен анализ, проведена статистическая обработка, сформулированы выводы исследования)*
12. Золото, Е. В. Особенности медицинской реабилитации женщин репродуктивного возраста в условиях военного времени / Е. В. Золото, Л. П. Томачинская // Электронный сборник: материалы II научно-практической конференции с международным участием «Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014–2019». – Донецк, 2019. – С. 50–51. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов, формулирование выводов; соавторам принадлежит поиск и часть анализа литературных источников)*

Публикации в других изданиях

1. Золото, Е. В. Психотерапевтическое лечение девочек-подростков с патологией репродуктивной системы / Е. В. Золото, И. В. Бабенко-Сорокопуд // Основы репродуктивной медицины: практическое руководство / под ред. чл.-кор. НАМН Украины, проф. В. К. Чайки. – [2-е изд. испр. и доп.]. – Донецк: ЧП «Лавис», 2011. – С. 589–608. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, проведение статистической обработки данных исследования; соавторами выполнен анализ, обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)*
2. Сергиенко, М. Ю. Тактика ведения девочек с пубертатными маточными кровотечениями / М. Ю. Сергиенко, Э. Б. Яковлева, Е. В. Золото // Основы репродуктивной медицины: практическое руководство / под ред. чл.-кор. НАМН Украины, проф. В. К. Чайки. – [2-е изд. испр. и доп.]. – Донецк: ЧП «Лавис», 2011. – С. 560 – 568. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов, формулирование выводов; соавторам принадлежит поиск и часть анализа литературных источников)*
3. Диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла (клиника, лечение): Методические рекомендации / А. А. Железная, Е. В. Золото, Э. Б. Яковлева, И. В. Бабенко-Сорокопуд, Л. В. Желтоноженко, Н. Е. Пушкарева – Донецк, 2019. – 32 с.
4. Диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла (клиника, лечение) (нововведение) / А. А. Железная, А. А. Железная, Е. В. Золото, Э. Б. Яковлева, И. В. Бабенко-Сорокопуд, Л. В. Желтоноженко, Н. Е. Пушкарева – Донецк, 2019. – 3 с.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Ca – кальций
K – калий
Mg – магний
Na – натрий
P – фосфор
p – достоверность различия между показателями
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВСД – вегетососудистая дисфункция
ГС – группа сравнения
E₂ – эстрадиол
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИФА – иммуноферментный анализ
КГ – контрольная группа
КОЕ – колониеобразующая единица
КР – коэффициент распределения
ЛГ – лютеинизирующий гормон
МКА - моноклональные антитела
МФШ – международная фенотипическая шкала
НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани
НМЦ – нарушение менструального цикла
ОГ – основная группа
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОЩФ – общая щелочная фосфатаза
П – прогестерон
ПМК – пубертатные маточные кровотечения
ПРЛ – пролактин
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СТД – синдром тканевой дисплазии
Т – тестостерон
УЗИ – ультразвуковое исследование
УФО – ультрафиолетовое облучение
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон