

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

УДК 618.17–008.8–053.5/.7:611–008.2–007.17

Золото Елена Викторовна

**СТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК-
ПОДРОСТКОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
(патогенез, клиника, диагностика, лечение)**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, доцент
Железная Анна Александровна

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим экземплярам, которые
представлены в диссертационный Совет.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д01.009.01, к.м.н.
Вустенко В.В.

Донецк – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА).....	19
1.1. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани – проблема в современной медицине.....	19
1.2. Предикторы расстройств репродуктивного здоровья у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.....	57
1.3. Лечение и профилактика «соединительнотканной болезни» у девочек-подростков.....	83
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	95
2.1. Методологический подход.....	95
2.2. Методы исследования.....	100
2.3. Статистическая обработка материалов.....	105
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.....	107
3.1. Ретроспективный клинико-статистический анализ эпидемиологии нарушения менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков.....	107
3.2. Клинико-статистическая характеристика (проспективный анализ) обследованных девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	112
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.....	119

4.1.	Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и ее симптомы у обследованных девочек-подростков с нарушением менструального цикла.....	119
4.2.	Особенности гормонального фона и ультразвуковой картины внутренних гениталий у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	140
4.3.	Состояние изучаемых электролитов (магния, калия, натрия, кальция) в крови и минеральной плотности кости у девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	161
4.4.	Изучение микрофлоры влагалища и ротовой жидкости у девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	185
4.5.	Влияние семейных отношений, оценка уровня тревоги у девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	203
4.6.	Особенности иммунного статуса часто болеющих девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	222
4.7.	Патогенез нарушений менструальной функции у девочек-подростков на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	239
ГЛАВА 5.	ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗРАБОТАННОГО ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.....	245
5.1.	Комплекс лечебно-профилактических мероприятий для девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	245

5.2. Лечебно-профилактический алгоритм нарушений менструальной функции у девочек-подростков на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.....	261
5.3. Эффективность проведенных мероприятий.....	262
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	306
ВЫВОДЫ.....	326
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	330
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	332
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	334

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В настоящее время сохраняется устойчивая тенденция ухудшения репродуктивного здоровья девочек-подростков. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у матерей, а также высокая частота соматических заболеваний у родителей приводит к накоплению патологической доминанты в поколениях, к 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 являются важной проблемой здоровья девочек-подростков, поскольку они влияют не только на репродуктивный потенциал, но и на психическое здоровье и качество жизни. В настоящее время среди девочек-подростков наиболее распространены такие нарушения, как аменорея, маточные кровотечения (циклические и ациклические) и дисменорея (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).

Несмотря на значимость проблемы, до настоящего времени многие вопросы остаются нерешенными. Так, отсутствуют обобщенные сведения о механизме взаимодействия цитокиновой системы, гемостаза и гормональной регуляции организма у девочек в период становления специфических функций. Недостаточно сведений о факторах риска, не дана оценка их значимости в формировании патологии менструальной функции у девочек. Не изучены особенности иммунологического статуса у девочек-подростков с НДСТ, роль психологических особенностей личности подростков с ПМК. Учитывая

физиологическую изменчивость регуляторных систем в пубертатный период девочек, а также отсутствие сведений о характере изменений цитокинового статуса в патогенезе ПМК, исследования последнего представляют не только теоретический, но и практический интерес.

Роль дисплазии соединительной ткани в формировании нарушений в развитии репродуктивной системы, состоянии здоровья детей с НДСТ различной степени выраженности, особенно в критические периоды детства, важнейшим из которых является пубертатный период, требует более углубленного изучения.

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

Подростковый период чрезвычайно важен в физиологическом, психологическом, нравственном и социальном становлении человека. Именно в этот период завершается формирование всех морфологических и функциональных структур организма, под влиянием половых гормонов происходит нейроэндокринная перестройка организма, интенсивно протекают процессы роста и развития. Соединительная ткань – это сложнейшая структурная и многофункциональная система, которая объединяет в единое целое различные органы и ткани организма. Поэтому от метаболических процессов, происходящих в соединительной ткани, зависят процессы адаптации организма, стабильность его органов и систем. Понимание особенности метаболизма соединительной ткани и раннее выявление его нарушений может составить основу профилактики при становлении репродуктивной функции у девочек-подростков с метаболическими нарушениями. (Тролукова А. Н., Амосова А. М., 2014 г.)

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – метаболическое нарушение, которое вызывает повышенный интерес, прежде всего в связи с увеличением частоты пациентов с данной патологией (Кудинова Е. Г., Момот А. П., Уварова Е. В., 2014). В настоящее время под термином «дисплазия соединительной ткани» понимают аномалию тканевой структуры с уменьшением

содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения, что приводит к снижению прочности соединительной ткани органов и систем, которое сопровождается различными морфофункциональными нарушениями.

Гидроксипролин – одна из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать его маркером, отражающим катаболизм этого белка. Показано, что увеличение фракций гидроксипролина в моче указывает на повышенный распад коллагена и является прогностически значимым критерием при оценке интенсивности обмена коллагена. У пациентов с НДСТ отмечается достоверное повышение количества гидроксипролина в суточной моче, выраженность которого коррелирует с тяжестью патологического процесса. Значимость дисплазий соединительной ткани в формировании нарушений репродуктивной системы женского организма, роль гидроксипролина недостаточно изучена.

Диспластические изменения могут быть обусловлены воздействием экзогенных факторов: неблагоприятной экологической обстановкой, неадекватным питанием и стрессами. Известно, что в процессе коллагенообразования огромную роль играют витамины, микроэлементы: селен, цинк, магний, железо, а также фолиевая кислота, ангиопротекторы и мембраностабилизаторы. Их роль недостаточно изучена в формировании репродуктивного здоровья у девочек-подростков с нарушением менструального цикла.

Одной из основных причин НДСТ считают мультифакториальное воздействие на плод. Сюда относятотягощенный перинатальный период: плохое здоровье матери, тератогенные воздействия на плод.

Степень разработанности научной темы исследования.

Несмотря на актуальность проблемы (Бабенко-Сорокопуд И. В. с соавт., 2016, Васильева И. Г., 2012, Кондусова О. В., 2011, Орлова В. С., 2018, Уварова Е. В., 2005), не проводилось изучение репродуктивного здоровья девушек-подростков с фенотипическими признаками НДСТ. Основными этиологическими факторами, способствующими возникновению аномальных кровотечений, являются: неблагоприятное течение перинатального периода,

острые и хронические инфекционные заболевания, хронические соматические заболевания, нарушение функции эндокринных желез, психогении, гиповитаминозы, алиментарные и вредные экологические факторы.

Для пациентов с НДСТ характерны дисфибриногенемия, развитие вторичного синдрома Виллебранда, а также различные варианты тромбоцитопатий от снижения коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов до функционального дисбаланса эндотелий зависимых факторов, характеризующие наличие у больных эндотелиально-тромбоцитарной дисфункции. Кроме того, для них характерны резистентность фактора Va к активированному протеину C, гипергомоцистеинемия, наличие циркулирующего волчаночного антикоагулянта, обуславливающие высокий риск развития тромбоэмболических осложнений.

Маточные кровотечения (МК) в пубертате отражают физиологическую незрелость механизмов регуляции репродуктивной системы в период ее созревания. В 95% случаев МК являются результатом функционального недоразвития гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и нарушения регуляторных процессов в системе гипоталамус-гипофиз, что приводит к нарушению фолликуло- и стероидогенеза в яичниках. При исследовании гормонального гомеостаза у пациенток, страдающих МК с выраженной формой НДСТ, отмечен высокий коэффициент соотношения ФСГ/ЛГ.

Таким образом, НДСТ представляет собой уникальную аномалию развития организма человека, которая характеризуется неоднозначной клинической симптоматикой и как следствие, отсутствием четких диагностических критериев, наличием противоречивых представлений о механизмах ее формирования, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения и оценки ее клинической значимости. Широкое распространение, прогрессивный характер течения, полиорганность поражения и нередко неблагоприятный исход данной патологии делают ее особенно актуальной.

Диссертация является фрагментом НИР: «Разработать методы диагностики, профилактики и реабилитации нарушений репродуктивной функции

у девочек-подростков с патологическим антенатальным и пубертатным периодами», где соискатель является ответственным исполнителем.

Сроки выполнения 2016-2018.

Цель исследования: снизить частоту нарушений становления репродуктивного здоровья у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани путем разработки научно обоснованного комплекса мероприятий по профилактике, диагностике и лечению репродуктивной функции.

Задачи исследования:

1. Изучить эпидемиологию фенотипа при недифференцированной дисплазии соединительной ткани по амбулаторным картам девочек-подростков с нарушениями менструального цикла 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 нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани по данным показателей эхографической характеристики.

3. Изучить состояние электролитов в крови и минеральную плотность костной ткани у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также уровень цитокинов в этих группах.

4. Изучить показатели микрофлоры влагалища и ротовой жидкости у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также иммунный статус у часто и длительно болеющих девочек-подростков.

5. Изучить психоэмоциональный статус у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

6. Разработать научно обоснованный комплекс лечебно-профилактических мероприятий коррекции нарушений менструального цикла у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

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

Научная новизна полученных результатов:

1. Впервые представлены сведения о распространенности фенотипа недифференцированной дисплазии соединительной ткани среди девочек-подростков с нарушениями менструального цикла 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 нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани 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 гипоестрогенией. 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 нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. 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 нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Проведенный анализ показал, что ведущими возбудителями инфекционного процесса во влагалище у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани 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 нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани 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 нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. 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 нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

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 нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Теоретическая и практическая значимость. Для практической работы детских подростковых гинекологов, педиатров, врачей, которые работают в школах и подростковых кабинетах предложен комплекс лечебно-профилактических мероприятий у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ, в том числе клинический протокол диспансерного наблюдения девочек в пубертатном периоде с НДСТ. Использование данной модели позволило снизить частоту формирования нарушений менструального цикла у девочек-подростков с НДСТ, повысить точность ранней диагностики и эффективность лечения данной патологии.

Объект исследования: нарушения менструальной функции у девочек-подростков с недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

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

Методы исследования:

- 1) клинико-лабораторные;
- 2) гормональные: (ЛГ, ФСГ, эстрадиол (E_2), прогестерон (П), пролактин (ПРЛ), тестостерон (Т));
- 3) иммунологические;
- 4) ультразвуковые;
- 5) психодиагностические (шкала самооценки А. Е. Личко, цветовой тест М. Люшера);

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 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, а также косметическими дефектами.
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%.

Личный вклад соискателя. Диссертант самостоятельно проанализировал литературные источники, патентную документацию по проблеме НМЦ и НДСТ у девочек-подростков. Автор определил цель, задачи научной работы, сформулировал концепцию исследования, обосновал методы исследования до и после лечения. Автором проведено клиническое, инструментально-лабораторное обследование и их интерпретация. Разработан диагностический и лечебно-профилактический алгоритм для девочек-подростков. Самостоятельно проведена статистическая обработка, сформированы выводы, практические рекомендации и их внедрения в медицинские учреждения, публикации в научных изданиях.

Степень достоверности и апробации 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 аргументированы, 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 2017г., г. Донецк); Научно-практической конференции «Детская гинекология – пример эффективного междисциплинарного взаимодействия» (25 мая 2017г., 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 2018г., г. Донецк); Междисциплинарной научно-практической конференции в рамках непрерывного медицинского обучения (13 июня 2018г., г. Донецк); Республиканской научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье семьи – актуальная проблема в здравоохранении Республики» (16 октября 2018г., г. Донецк); Республиканской научно-практической конференции «Сохранение репродуктивного здоровья подростков и молодежи. Тенденции. Практический опыт» (25 октября 2018г., 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 2018г. 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 2018г., г. Донецк); Республиканской научно-практической конференции «Стресс военного времени как фактор психологических и соматических нарушений, влияющих на репродуктивное здоровье населения Донбасса» (20 февраля 2019г., г. Донецк); Республиканской

научно-практической конференции «Инновационные перспективы медицины Донбасса», секции «Инновационные междисциплинарные научно-практические подходы в сфере репродуктивного здоровья» (22–23 мая 2019г., 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 2019г., 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 2019г., г. Донецк).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 42 печатные работы, в том числе 20 статей в научных изданиях Донецкой Народной Республики, Российской Федерации, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, в том числе авторских статей – 12, 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».

Возможные сферы применения и форма внедрения: гинекологическая служба, детская и подростковая гинекология, педиатрия, врачи-педиатры, врачи, которые работают в школах и подростковых кабинетах. Результаты исследования опубликованы и представлены в докладах на республиканских и международных конференциях и внедрены 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».

Выводы: тема охраноспособна.

Поиск по научно-медицинским источникам, патентной документации выполнен в полном объеме в соответствии регламента и планового задания. Глубина поиска достаточна для определения тенденций развития данного вопроса в гинекологии за исследуемый период.

Ожидаемые результаты: предложенный комплекс научно обоснованных методов ранней клинико-лабораторной диагностики, дифференцированных лечебно-профилактических мероприятий у девочек-подростков с НДСТ позволит уменьшить число возникновения НМЦ и улучшить репродуктивное здоровье подростков.

ГЛАВА 1. СТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА)

1.1. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани – проблема в современной медицине

Актуальность проблемы недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) на уровне популяции и вида в целом определяется широкой ее распространенностью и является одной из наиболее значимых проблем молодого поколения. Термином «недифференцированная дисплазия соединительной ткани» или «наследственная коллагенопатия» обозначают генетически обусловленное снижение прочности соединительной ткани вследствие аномалии ее строения. В 1928 году профессор А. А. Богомолец высказал предположение, что именно соединительная ткань представляет направляющее, формативное начало, «корень человека» и предопределяет состояние здоровья и болезни [116; 121].

Основы учения о конституции в его современном виде заложены А. А. Богомольцем в патофизиологии и М. С. Масловым в педиатрии. М. С. Маслов понимал конституцию как совокупность наследственных и приобретенных свойств, определяющих, как именно организм реагирует на действие среды, он же выделил *status degenerativus*, описав при этом диспластический фенотип. А. А. Богомолец считал базой конституции организма физиологическую систему соединительной ткани, подчеркивал значение состояния мезенхимы в образовании конституциональных различий и формировании здоровья или болезни, выделял мезенхимальные типы конституции и упоминал о формировании диспластического типа. Разрозненные факты по данной теме стали накапливаться достаточно давно, но лишь в последние годы назрела задача их обобщения, создания единой классификации и критериев диагностики [7; 8; 10; 11].

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) – гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза соединительной ткани [1; 2; 44].

НДСТ– ННСТ мультифакториальной природы, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и характеризующиеся многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессирующим течением [14; 17; 35].

Классификация ННСТ выделяет 2 основные группы: моногенные заболевания с выявленным типом наследования и очерченной клинической симптоматикой: синдромы Марфана (СМ), Элерса–Данлоса (СЭД), несовершенного остеогенеза, ряд других синдромов и ДС. Моногенные ННСТ исследованы лучше, для взрослых больных выработаны международные критерии диагностики СМ и СЭД [29; 30; 37; 166].

НДСТ – генетически гетерогенная группа детей с конституциональными особенностями соединительной ткани, которые составляют основу для формирования патологии различных органов. Вследствие отсутствия точной диагностики популяционная частота НДСТ не изучена, однако встречаются они значительно чаще моногенных форм. В 2009 году совместно педиатрами и терапевтами утверждено в виде рекомендаций выделение 7 диспластических синдромов и фенотипов, введение которых в клиническую практику позволит сузить границы применения термина ДСТ и уточнить нозологическую принадлежность ННСТ [33; 41; 43; 160].

НДСТ имеют мультифакториальное наследование и связаны с аномалией синтеза и обмена коллагена или других белков соединительной ткани (эластина, фибриллина, тенасцина). В синтезе 27 типов коллагена принимают участие 42 гена, описано более 1300 мутаций в 23 из них. Разнообразие мутаций и их фенотипических проявлений усложняет диагностику. Учитывая широкую представленность соединительной ткани в организме, данная группа нарушений

служит причиной осложненного течения заболеваний самых разных органов и систем. Основными органами-мишенями являются: кожа, опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая, нервная системы.

В конечном итоге, особенности строения соединительной ткани определяют конституциональную основу появления определенного круга патологических состояний, при этом эти нарушения формируются внутриутробно и в течение детства под влиянием средовых факторов, но определяются особенностями генотипа. Наследственная природа ДСТ изучена недостаточно из-за отсутствия четких критериев диагностики, клинической «размытости», отсутствия точных лабораторных тестов, позволяющих выделять отдельные нозологические формы. Многочисленные и очень протяженные по размеру гены коллагенов, особенности структуры и регуляции функции генов, контролирующих синтез белков соединительной ткани и гликопротеинов внеклеточного матрикса, при весьма сходных конечных клинических проявлениях их мутаций создают серьезные методические трудности для молекулярной диагностики ДСТ. Более того, сложности выявления типа наследования, неопределенность клинической симптоматики дают основания рассматривать их как гетерогенную группу мультифакториальных заболеваний, то есть болезней, обусловленных действием факторов внешней среды на фоне неблагоприятных аллельных вариантов определенных генов, так называемых «генов предрасположенности». Это подтверждается более частым выявлением астенизации телосложения детей в химически загрязненных районах. Успехи молекулярной биологии в разработке принципиально новых методов поиска генов-кандидатов, основанных на общегеномном скрининге аллельных ассоциаций, позволяют надеяться на то, что в обозримом будущем генетические основы НДСТ будут расшифрованы [55; 56; 59; 112; 113; 165].

Прогностические факторы генеалогического анамнеза для формирования НДСТ – наличие признаков у родственников I и II степени и сибсов: деформации грудной клетки, пролапса митрального клапана, гипермобильности суставов, гиперрастяжимости кожи, патологии позвоночника, миопии. Данные

родословных свидетельствуют о накоплении в семьях больных детей такой патологии, как остеохондроз, остеоартроз, варикозное расширение вен, геморрой и т. д. Выделено множество фенотипических признаков НДСТ и микроаномалий, которые можно разделить на внешние, выявляемые при физикальном обследовании, и внутренние, т. е. органную патологию. Дифференцировка таких соединительнотканых структур, как позвоночник, кожа, клапаны сердца, крупные сосуды, происходит в одни сроки фетального развития, поэтому сочетание диспластических изменений в этих системах наиболее вероятно для эмбрио- и фетопатий [60; 61; 62; 64; 84; 152; 162].

Фенотипические признаки НДСТ:

1. Конституциональные особенности (астеническое телосложение, дефицит массы);
2. Собственно синдром НДСТ: гиперэластичность кожи, особенности развития лицевого черепа, гипермобильность суставов, плоскостопие, долихо-стеномелия, кифосколиоз, деформации грудной клетки и др.;
3. Малые аномалии развития, которые сами по себе не имеют клинического значения, а выступают в роли стигм.

Установлена тесная взаимосвязь между количеством фенов, степенью выраженности внешних диспластических изменений и изменениями соединительнотканного каркаса внутренних органов – внутренними фенотипическими признаками, с формированием полиорганной патологии [70; 77; 80].

При ЭхоКГ выявляют пролапсы клапанов, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы, расширение корня аорты и так называемые малые аномалии сердца (МАС): дополнительные хорды в полости левого желудочка, дистонии папиллярных мышц. Поражение сердца обычно протекает относительно благоприятно. Частыми симптомами являются психовегетативные расстройства: повышенный уровень тревожности, эмоциональная неустойчивость. По нашим данным, около трети обследованных по поводу

нейроциркуляторной дисфункции детей имеют комплекс признаков НДСТ [92; 93; 95].

В ряде случаев за счет нарушения упругости бронхов встречается трахеобронхиальная дискинезия, обструктивный синдром протекает тяжело и длительно. Высока частота аллергических заболеваний, среди которых превалирует бронхиальная астма. Желудочно-кишечный тракт, как один из наиболее богатых коллагеном, при НДСТ вовлекается в патологический процесс. У большинства больных с НДСТ выявляются поверхностные воспалительные изменения слизистой оболочки желудка, рефлюксы, нарушение моторики желудка. Со стороны мочевыделительной системы диагностическое значение имеют нефроптоз, повышенная подвижность почек, пиелозктазия, удвоение почек, ортостатическая протеинурия, повышенная экскреция оксипролина и гликозоаминогликанов [96; 97; 98; 99].

В клинической картине отмечается наличие геморрагического синдрома, чаще по микроциркуляторному типу. Его развитие связано с неполноценностью соединительной ткани сосудов и несостоятельностью сократительного аппарата тромбоцитов, ассоциировано с вегетативными нарушениями. Обнаружена склонность пациентов к развитию иммунопатологических процессов.

Неврологическую патологию выявляют у большинства детей: вертебробазиллярная недостаточность на фоне дисплазии шейного отдела позвоночника, ювенильный остеохондроз, Spina bifida, внутричерепная гипертензия, нарушения терморегуляции. В периоды ускоренного роста основными органами-мишенями становятся позвоночник и костно-суставная система. Имеются убедительные данные о высокой частоте у таких детей нарушений минеральной плотности костной ткани [100; 101; 102; 104; 105; 137; 138; 168].

Процесс унификации медицинской терминологии привел к утверждению в качестве международного термина «синдром гипермобильности» (СГ; М 35.7 по МКБ-10). Достоинствами термина является выделение генерализованной гипермобильности суставов как наиболее характерного и легко определяемого

клинического признака данной группы заболеваний, а отсутствие в определении слова «сустав» ориентирует врача на системные проявления синдрома. Важной причиной для принятия международным медицинским сообществом именно этого названия была разработка критериев диагноза гипермобильного синдрома и существование балльной системы, позволяющей оценить присутствие генерализованной гипермобильности. Нужно помнить, что человек с гипермобильностью может заболеть любым другим заболеванием суставов.

В Англии были обследованы 125 детей с СГ, заболевание охарактеризовано как мультисистемное. Отмечается высокая частота внесуставных проявлений, плохая координация в 36%, неуклюжесть в 48 %, легкость травмирования кожи в 43 %, артралгии в 74 %, боли в спине в 40 %, в голенях 73 %, расстройства сна в 37 %, плоская стопа в 89 % [110; 111; 169].

В 75 % случаев начало клинических проявлений приходится на школьный возраст, наиболее частый вариант при этом – артралгии коленных суставов. Повышенная амплитуда движений уменьшает стабильность сустава и увеличивает частоту вывихов. Гипермобильность является результатом слабости и растяжимости связок, которые носят наследственный характер. Клиническая значимость определяется частыми вывихами и подвывихами, артралгиями, вегетативными дисфункциями. При механической перегрузке могут возникать участки микронекрозов и воспаления, нагрузочная артропатия при дисплазии костно-хрящевого аппарата [31; 106; 107; 108].

Все же чаще встречаются пациенты с «размытыми» признаками НДСТ. Выявление фенов в сочетании с вышеперечисленными проявлениями должно навести врача на мысль о возможности клинически значимого системного дефекта соединительной ткани. Было проведено обследование 157 детей с симптомокомплексом НДСТ. При анализе жалоб и признаков заболевания выявляются их обилие и значительная полиморфность, самыми многочисленными были связанные с кардиальной и вегетативной симптоматикой: головная боль (28,0 %), кашель (17,8 %), боли в животе (17,2 %), затруднение носового дыхания (15,9 %). Практически у всех детей зарегистрированы изменения на ЭКГ, у

большинства более одного, в среднем 1,64 ЭКГ-феномена на ребенка, наиболее часто связанных с вегетативным дисбалансом: метаболические нарушения (76,4 %), блокада ножек пучка Гиса (37,8 %), синусовые аритмии (28,4 %), эктопический ритм (28,4 %), синдром ранней реполяризации желудочков (27,0 %). На ЭхоКГ малые аномалии сердца выявлены у 98,1 % (в среднем 2 находки на больного). Самыми частыми аномалиями было наличие хорд в полости левого желудочка (42,2 %), пролапс митрального клапана (ПМК) I степени (43,3 %), пролапс трехстворчатого клапана I степени (25,0 %), пролапс клапанов легочного ствола (11,5 %), расширение синусов Вальсальвы (11,5 %), что значительно превышает частоту находок в контрольной группе [133; 134].

При УЗИ отмечена высокая частота нарушений в шейном отделе позвоночника (ШОП): достоверно чаще сколиоз (39,6 %), краниальный подвывих С1С2 (15,4 %) гипоплазия С₁ (13,2 %), аномалия Киммерли (11,0 %). По результатам двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии выявлена высокая частота снижения минеральной плотности костной ткани: остеопения поясничного отдела позвоночника – у 39,3 %, более значительное снижение в виде остеопороза – у 15,2 %, остеопения всего скелета – у 42,4 % [59; 62; 63].

Таким образом, результаты обследования могут быть охарактеризованы как полиорганные нарушения, чаще со стороны сердечно-сосудистой, нервной, опорно-двигательной систем. Кроме комплекса внешних фенотипических признаков НДСТ, каждый ребенок имел признаки нескольких нарушений со стороны органов и систем. В среднем на ребенка приходится около 9-ти тех или иных особенностей. Некоторые из них можно отнести к функциональным (изменения на ЭКГ, наличие асимметрий кровотока на УЗДГ, нестабильность шейного отдела позвоночника, деформации желчного пузыря), другие носят морфологический характер (гипоплазия и подвывих шейных позвонков, аномалии сердца и почек, остеопения). Процессы ремоделирования и образования кости на 75–85 % находятся под генетическим контролем. Попытки снижения числа переломов костей в пожилом возрасте должны начинаться с подросткового возраста и предупреждать наступление остеопороза [135; 136; 176].

Проблема НДСТ в последнее время становится все более актуальной и является предметом изучения многих исследователей, что связано с высокой распространенностью данного синдрома в популяции. Так, по данным разных авторов, частота встречаемости НДСТ колеблется от 20 до 80% [6; 117; 118].

Соединительная ткань в человеческом организме, как известно, выполняет ряд важнейших функций, таких как поддержание водно-солевого равновесия, формирование каркаса органов и тканей, участие в иммунологической защите организма, онто- и органогенезе, агрегации тромбоцитов, заживлении ран, переломах костей и так далее. Соединительная ткань от любой другой ткани принципиально отличается избытком внеклеточной матрицы, которая представляет собой сложную сеть, сформированную многочисленными структурными макромолекулами (эластин, коллагены и протеогликаны). Структурные макромолекулы в большинстве видов соединительной ткани синтезируются фибробластами, а в специализированных типах соединительной ткани, таких как кость и хрящ – хондробластами и остеобластами. Внеклеточная матрица состоит из трех основных компонентов: эластиновых волокон, коллагеновых волокон и гелеобразной среды [143; 144; 147].

В человеческом организме выявлено не менее 30 различных типов коллагена. Физиологический синтез коллагена происходит внутри клетки, а преобразование коллагена осуществляется внеклеточно. Угнетение коллагенового синтеза может происходить на различных участках метаболической цепи. Структура и содержание коллагена регулируется посредством коллагеназ.

Термин «дисплазия» (в переводе с греческого «отклонение в формировании») изначально применялся для обозначения врожденной патологии соединительной ткани, характеризующейся снижением ее прочности. В настоящее время ДСТ понимается как генетически гетерогенная группа клинически полиморфных патологических состояний, которые характеризуются изменением соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах.

Одним из наиболее дискуссионных научных вопросов остается классификация ДСТ, так как на сегодняшний день не достигнуто согласие

научного сообщества относительно общепринятой классификации. Большинство авторов разделяет наследственные заболевания соединительной ткани на дифференцированные (ДДСТ) и недифференцированные (НДСТ). К дифференцированной ДСТ относят десять типов синдрома Элерса-Данлоса, синдром Марфана, гигантскую кавернозную гемангиому, несовершенный остеогенез и ряд других состояний, характеризующихся определенным типом наследования, отчетливыми клиническими проявлениями, а в некоторых случаях хорошо изученными, установленными биохимическими и генными дефектами.

Несмотря на высокий риск осложнений при ДСТ, в повседневной работе врачам чаще приходится сталкиваться с НДСТ. Сложившаяся ситуация обусловлена генетической гетерогенностью НДСТ [170; 171; 178; 186].

Кадурина Т. И., например, выделяет элерсоподобный, марфаноидный и MASS-фенотипы. При «элерсоподобном фенотипе» регистрируют сочетанные признаки генерализованной ДСТ со склонностью к гиперрастяжимости кожи и гипермобильности суставов различной степени выраженности. «Марфаноидный фенотип» проявляется признаками генерализованной ДСТ с астеническим типом телосложения, арахнодактилией, долихостеномелией, снижением зрения и поражением клапанного аппарата сердца. Для MASS-подобного фенотипа характерны признаки генерализованной ДСТ: скелетные аномалии, множество нарушений со стороны сердца, а также кожные проявления в виде наличия участков субатрофии или выраженного истончения [180; 181; 188].

По мнению Яковлева В. М. и Нечаевой Г. И., следует выделять состояния, ассоциированные с ДСТ и диспластикозависимые изменения органов и систем при НДСТ (висцеральные, кожные, локомоторные). Висцеральные проявления включают изменения сердечно-сосудистой системы (аномально расположенные хорды, пролапсы клапанов, ангиодисплазии, недостаточность клапанного аппарата нижних конечностей), желудочно-кишечного тракта (аномалии желчного пузыря, висцероптоз, долихосигма), органов дыхания (спонтанные пневмотораксы неясной этиологии, поликистоз, трахеобронхиальные дискинезии), почек (аномалии развития, нефроптоз), глаз (миопия различной

степени тяжести), колобомы, эпикант, прогрессирующая патология зрения, птоз. К локомоторным нарушениям относят деформацию позвоночника и грудной клетки, костно-хрящевые дисплазии, ряд патологий мышечной системы, и другие изменения. В основе развития ДСТ лежат мутации генов, определяющих синтез и метаболизм соединительной ткани в организме, включая гены, кодирующие продукцию и пространственную организацию коллагена, формирование компонентов межклеточного матрикса, а также ферментов, участвующих в фибрилlogenезе [116; 173; 174; 264].

В научной литературе выделяются 2 вида нарушений в качестве основных причин формирования ДСТ. Это нарушения синтеза или катаболизма волокнистых компонентов соединительной ткани или основного вещества соединительной ткани. Важно отметить, что изменения, характерные для ДСТ, могут быть обусловлены и воздействием экзогенных факторов, таких как нерациональное питание, неблагоприятная экологическая обстановка. Отмечено, что изменяемость фенотипа даже при синдроме Элерса-Данло детерминирована неисправностью генов только в 11,5% случаев, а у остальных она обусловлена воздействием факторов окружающей среды [193; 196].

Важнейшим проявлением ДСТ является возникновение реакции асептического воспаления, сопровождающегося увеличением уровня цитокинов, большинство из которых оказывают выраженное ангиогенное действие, в результате чего в зоне воспаления происходит процесс неоангиогенеза. Для наиболее простой верификации НДСТ применяют международную фенотипическую шкалу (МФШ) Glesby M. J. согласно которой регистрация 6 и более клинических признаков дисплазии считается достаточным критерием для диагноза «дисплазия соединительной ткани» [191; 198; 201].

Алгоритм диагностики НДСТ предполагает использование не только клинических, но и лабораторных методов, включая определение экскреции оксипролина и гликозаминогликанов в суточной моче, анализ сыворотки крови и мочи на содержание С- и N-концевого пептида коллагена I типа и др.

Однако данные методы характеризуются недостаточной чувствительностью и специфичностью, кроме того, они дорогостоящие и требуют специализированного технического оснащения, что ограничивает возможность и целесообразность их применения в широкой клинической практике. Частая встречаемость НДСТ, полиорганность изменений и выраженный клинический полиморфизм делают проблему актуальной в аспекте дифференциальной диагностики и особенностей лечения. Регистрируемый в последние десятилетия во всем мире рост частоты хронических заболеваний несомненно связан с повышением распространенности фенотипических проявлений НДСТ как вследствие накопления генетических дефектов синтеза и метаболизма соединительной ткани, так и изменением наследственного материала под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды.

Имеются отдельные сообщения о роли НДСТ в генезе акушерских и гинекологических заболеваний. В то же время недостаточное внимание к признакам НДСТ может иметь фатальные последствия. Патологическое течение беременности достоверно чаще наблюдается у женщин с НДСТ в сравнении со здоровыми пациентками, составляя 87,5% и 53,3%, соответственно. Так, при НДСТ частота прерывания беременности и привычного невынашивания достигает до 50%, а угроза преждевременных родов регистрируется достоверно чаще, чем у здоровых беременных. Известно, что пациенты с НДСТ находятся в группе риска по развитию патологии тазового комплекса: выпадению прямой кишки, развитию геморроя, у женщин – выпадению внутренних половых органов в сочетании с недержанием мочи или протрузией и релаксацией тазового дна, у мужчин – варикоцеле (нередко с развитием вторичного бесплодия). Общая распространенность пролапса гениталий при больших дифференцированных формах ДСТ (при синдроме Марфана и синдроме Элерса-Данло) достигает 33% и 75%, соответственно, недержание мочи при указанных синдромах – 42% и 50%, соответственно. Наиболее значимые проявления НДСТ у женщин с пролапсом гениталий – гипермобильность суставов, плоскостопие (65,3%), сколиоз (38,0%),

пролабирование митрального клапана (47,0%), гиперкинетический тип кровообращения (46,2%) [16; 58; 73; 83; 119; 120; 129].

Одним из наиболее дискуссионных научных вопросов является классификация ДСТ, так как на сегодняшний день не достигнуто согласие научного сообщества относительно общепринятой классификации. Важнейшим проявлением ДСТ является возникновение асептического воспаления, сопровождающегося увеличением уровня цитокинов, большинство из которых оказывают выраженное ангиогенное действие, в результате чего в зоне воспаления происходит процесс неоангиогенеза. Недостаточно освещены вопросы комплексной оценки влияния НДСТ на возникновение и прогрессирование гинекологических заболеваний. Высокая частота встречаемости клинических признаков НДСТ обуславливает необходимость дальнейших исследований, направленных на оценку роли НДСТ в генезе и прогрессировании патологии органов репродуктивной системы.

НДСТ не является нозологической единицей, а представляет собой генетически обусловленный, онтогенетически системный прогрессивный процесс, который формирует структурно-функциональные изменения тканей и органов. Это не отдельное заболевание, а комплекс симптомов, обусловленных одной причиной: генетическим количественным и/или качественным дефектом синтеза белков, которые формируют внеклеточный матрикс (коллаген, фибриллин). Последнее время используют более полное определение: НДСТ – генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением и определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарств [85;103; 69].

Подростковый период чрезвычайно важен в физиологическом, психологическом, нравственном и социальном становлении человека. Именно в

этот период завершается формирование всех морфологических и функциональных структур организма, под влиянием половых гормонов происходит нейроэндокринная перестройка организма, интенсивно протекают процессы роста и развития. Поэтому очень важно своевременно выявлять и корректировать различные нарушения репродуктивной функции у девочек-подростков при НДСТ. В разных группах детского населения частота выявления синдрома НДСТ колеблется в пределах 26–80%.

В проведенных исследованиях среди причин нарушений репродуктивной функции у девочек-подростков особое место уделяется дисплазии соединительной ткани. Сейчас почти у каждой девочки-подростка можно обнаружить те или иные признаки данной патологии. Ежегодно наблюдается рост заболеваемости, у 50–75% девушек-подростков отмечаются расстройства здоровья, способные оказать отрицательное влияние на становление репродуктивной функции и реализацию репродуктивного потенциала. Уникальность структуры и функции соединительной ткани создает условия для возникновения огромного числа ее аномалий и заболеваний, вызванных хромосомными и генными дефектами, имеющими определенный тип наследования или возникающими в результате внешних мутагенных воздействий в фетальном периоде. Дефицит компонентов, из которых строится соединительная ткань, ведет к серьезнейшим аномалиям развития, тяжелым порокам развития, иногда не совместимых с жизнью. НДСТ относится к системным нарушениям и рассматривается как один из интегральных показателей здоровья. Нарушения структуры соединительной ткани способствуют развитию самых разнообразных заболеваний: патологии сердечно-сосудистой, мочевыделительной, нервной системы, ЖКТ, органов опоры и движения, неполноценности и снижению регенеративной способности соединительной ткани сосудов, нарушений репродуктивной системы. Рядом исследований были определены основные проблемы в изучении дисплазии соединительной ткани на современном этапе. Все специалисты, занимающиеся данным вопросом, согласны

с отсутствием терминологии, единой классификации, единой оценки степени тяжести дисплазии и даже единой методологии изучения [78; 79; 81; 88; 93].

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани – само понятие «дисплазия» переводится с латыни как «нарушение развития». Здесь речь идет о нарушении развития структурных составляющих соединительной ткани, приводящих к множественным изменениям. Синдром соединительнотканной дисплазии (СТД) объединяет большую группу наследственных заболеваний, в основе которых лежит аномалия или недостаток синтеза коллагена, приводящих к неполноценности связочного аппарата, клапанов и хорд сердца, кожи, скелета, сосудистой стенки и других стромальных образований, часто сочетающихся с неполноценностью кроветворения, иммунитета и гемостаза.

НДСТ может проявляться как разнообразная группа заболеваний, обусловленная вовлечением в патогенез многофакторных нарушений процессов построения структурных белков внутри- и внеклеточного матрикса соединительной ткани (СТ). В основе появления и развития НДСТ – взаимное воздействие генетической предрасположенности из-за нарушений генома синтеза белков СТ и провоцирующего действия негативных внешних факторов.

Полиорганность, полисистемность поражений при ДСТ обусловлены вероятно значительным – более 1000 – числом абнормальных генов при данном состоянии. Причем одни и те же гены при разнообразности проявлений ДСТ зачастую ассоциируются с разными многофакторными заболеваниями. Для соединительнотканых дисплазий это, прежде всего «страдания» «органов-мишеней» с максимально функционально значимым коллагеновым матриксом: нервной, мочевыделительной, бронхо-легочной, эндокринной систем, системы гемостаза и др. К сожалению, число результатов исследований генетических маркеров НДСТ в настоящее время небольшое и они не всегда однозначные. Молекулярные механизмы вовлеченные в этиологию дисплазий соединительной ткани, практически не исследованы [94; 109].

Источником развития соединительной ткани является мезенхима, из которой формируется внешне столь не похожие друг на друга ткани: кожа и

кости, жировая ткань, кровь и лимфа, иммунная система, гладкие мышцы и хрящи. Соединительная ткань представлена рыхлой и плотной соединительной тканью. Рыхлая соединительная ткань представлена в организме повсеместно: составляет строму органов, окружает кровеносные сосуды, нервы, мышцы, фасции, образует базальную мембрану клеток, артерии мышечного типа, артериолы и состоит из клеток и внеклеточного матрикса. Плотная соединительная ткань подразделяется на оформленную и неоформленную. Плотная неоформленная соединительная ткань состоит из коллагеновых волокон, лежащих беспорядочно, что позволяет выдерживать большое растяжение в направлении хода волокон (апоневрозы, капсулы и оболочки мышц и органов). Плотная оформленная соединительная ткань состоит из определенно направленных и строго упорядоченных в одной плоскости коллагеновых волокон, что придает ткани особую прочность на разрыв (связки, хрящи, кости).

Уникальная структура и важная функция соединительной ткани – основа возникновения аномалий, обусловленных хромосомными и генными дефектами, имеющих определенный тип наследования или возникающих из-за мутагенных влияний в фетальный период. Реализация генетических детерминант либо мало зависит от внешних условий, как в случае моногенных наследственных синдромов, либо в наибольшей степени определяется внешними условиями, как в случае несиндромных форм НДСТ [116; 124; 129; 139].

К нутрициальным факторам развития НДСТ относят, прежде всего, дефицит витаминов, макро- и микроэлементов. Витамины группы В (В₁, В₂, В₃, В₆) нормализуют белковый обмен, витамины С и Е поддерживают нормальный синтез коллагена, обладают антиоксидантной активностью. Макроэлементы (кальций, фосфор, магний) и микроэлементы (медь, цинк, селен, марганец, фтор, ванадий, кремний, бор) являются кофакторами ферментов, активирующих синтез коллагена и минерализацию костной ткани. Микроэлементы также участвуют в водно-солевом и кислотно-щелочном обменах. Ионы калия, магния и цинка способствуют росту кости и поддерживают минеральную плотность костной ткани. Все группы факторов вносят существенный вклад в этиологию НДСТ.

Некоторые исследователи, основываясь на выявляемом в 46,6%–72,0% наблюдений при НДСТ дефиците магния в различных субстратах (волосы, эритроциты, ротовая жидкость), допускают патогенетическое значение гипомagneмии [3; 4; 5; 6].

Понимание роли магния в поддержании структуры соединительной ткани неотделимо от молекулярно-клеточной структуры соединительной ткани. В молекулярной биологии внеклеточный матрикс (ВКМ) определен как сложная сеть, сформированная многочисленными структурными макромолекулами (протеогликаны, коллагены, эластин). Взаимодействуя друг с другом и с клетками, они поддерживают структурную целостность тканей. Соединительная ткань демонстрирует избыток ВКМ при достаточно небольшом числе клеток. Именно ВКМ помогает держать клетки вместе и обеспечивает организованную среду, в пределах которой мигрирующие клетки могут перемещаться и взаимодействовать друг с другом [9].

Внеклеточный матрикс состоит из принципиально необходимых компонентов – основного вещества, коллагеновых, эластиновых волокон. Наиважнейший элемент ВКМ – это основное вещество, формируемое протеогликанами – чрезвычайно растянутыми полипептидными цепями, соединенными с многочисленными полисахаридными молекулами глюкозаминогликанов посредством прочных ковалентных связей.

Многочисленные цепи протеогликанов прикрепляются к особому виду глюкозаминогликана – полимеру гиалуроновой кислоты, называемому гиалуронатом. Нити гиалуроната помогают скреплять структуру основного вещества в единое целое. Это препятствует сжатию и растяжению ВКМ, а также обеспечивает быструю диффузию питательных веществ и гормонов к клеткам соединительной ткани. Гиалуронат синтезируется посредством гиалуронатсинтетаз (гены HAS1, HAS2, HAS3) и деградируется посредством гиалуронидаз (гены HYAL2, HYAL3, HYAL4 и HYALP). Гиалуронатсинтетазы HAS1, HAS2 и HAS3 содержат ион магния в активном центре. Дефицит магния приводит к снижению активности гиалуронатсинтетаз и как следствие, к

ухудшению механических свойств нитей гиалуронана в основном веществе внеклеточного матрикса [11; 12; 13; 19; 25].

Ферменты, участвующие в биохимических модификациях и присоединении глюкозаминогликанов, также могут значительно влиять на структуру ВКМ. Например, дефицит ксилозил-бета-1, 4-галактозилтрансферазы-7 (ген B4GALT7) связан с одной из форм ДСТ – синдрома Элерса-Данлоса, который проявляется склонностью к вывихам наличием хрупкой или гиперэластичной кожи, хрупких сосудов и т. д.

Коллагеновые волокна придают соединительной ткани прочность и долговечность. Каждое коллагеновое волокно составляет несколько микрометров в диаметре и состоит из тысяч индивидуальных полипептидных цепей коллагена, плотно упакованных вместе. Следует отметить, что дисплазии соединительной ткани чаще всего возникают не столько из-за генетических дефектов в коллагене, сколько вследствие дефектов в десятках генов, влияющих на биосинтез, посттрансляционные модификации, секрецию, самосборку и ремоделирование коллагеновых волокон. Например, лизилоксидаза (ген LOX), а также лизилоксидазоподобные ферменты (гены LOX1, LOX2, LOX3 и LOX4) осуществляют поперечную сшивку полипептидных цепей коллагена, таким образом усиливая механическую прочность фибрилл. Дефицит активности лизилоксидазы обнаруживается у пациентов с синдромом Элерса-Данло.

Было показано, что магний способствует снижению уровня активности матриксных металлопротеиназ (ММП). Соответственно, дефицит магния приводит к увеличению суммарной активности ММП и более агрессивной деградации коллагеновых волокон, что также ухудшает механическую прочность соединительной ткани. Эксперименты подтверждают влияние магния на биологическую активность ММП [9; 15; 17; 18; 26].

В современных условиях экологического неблагополучия недостаточное потребление микронутриентов, воздействие на организм, особенно растущий, гипоксии различного генеза формируют высокий риск нарушений развития и повышенной заболеваемости у детей. В последние десятилетия особое внимание

клиницистов уделяется проблеме дефицита магния (Mg) и его роли в формировании различных патологических состояний. Еще в 30-е годы XX века описывались случаи повышенной подверженности стрессам, нарушения сердечного ритма, тяжелых судорожных припадков у больных с выраженным дефицитом Mg.

Mg²⁺ является 12-м элементом периодической таблицы Д. И. Менделеева, нормальный уровень которого признан основополагающей константой, контролирующей здоровье человека. Содержание Mg в организме здорового человека, по данным разных авторов, колеблется от 21 до 30 мг (в среднем 25 мг), в сыворотке крови его концентрация поддерживается в достаточно узком диапазоне (0,7–1,1 ммоль/л). Среди электролитов, присутствующих в организме человека, Mg занимает четвертое место после кальция, натрия и калия по содержанию в сыворотке крови, а по содержанию внутри клетки – второе место после калия. В организме содержание Mg распределено неравномерно: до 60% от его общего количества находится в костной ткани, дентине и эмали зубов; 20% – в тканях с высокой метаболической активностью (сердце, мышцы, печень, почки); до 20% – в мозге и нервной ткани. Около 75% Mg сыворотки – это ионизированный Mg, 22% связано с альбумином, 3% – с глобулином. Менее 10% Mg находится в межклеточном пространстве, 0,5% – в эритроцитах, 0,3% – в плазме. В клетках содержится примерно 39% запасов Mg, причем 80–90% внутриклеточной фракции связано с АТФ, распределяясь в митохондриях (30%), в цитозоле (50%), в ядре клетки (10%) [32; 34; 39; 43; 46; 47; 48].

В настоящее время установлено наличие более 290 генов и 600 белков, которые способны связывать Mg²⁺ как кофактор и участвовать более чем в 500 внутриклеточных биохимических реакциях, в частности, в гликолизе и гидролитическом расщеплении АТФ. В форме Mg²⁺-зависимой АТФазы Mg обеспечивает высвобождение энергии, что является необходимым элементом практически для всех внутриклеточных энергообразующих и энергопотребляющих процессов различных органов и систем. Это определяет ведущую роль Mg в обеспечении системного функционирования в качестве

важнейшего регулирующего фактора жизнедеятельности организма человека. Mg участвует в синтезе и распаде нуклеиновых кислот, синтезе белков, жирных кислот и липидов (в частности, фосфолипидов), контролирует синтез циклической АТФ.

Биодоступность Mg в организме регулируется рядом генов, среди которых наиболее важны TRPM6 и TRPM7. Белок TRPM6 (англ. «transient receptor potential cation channel 6») является ионным каналом, транспортирующим двухвалентные катионы. TRPM6 специфически взаимодействует с другим Mg^{2+} -проницаемым каналом TRPM7, что приводит к сборке функциональных TRPM6/TRPM7 комплексов на поверхности клетки. Мутации в TRPM6 могут приводить к гипомagneзиемии и вторичной гипокальциемии. Центральную роль в реабсорбции двухвалентных катионов играет клаудин (ген CLDN16), который экспрессируется на плотных соединениях почечных эпителиальных клеток, находящихся на толстом восходящем отростке петли Генле. Регулирует обмен Mg и Ca^{2+} / Mg^{2+} -чувствительный рецептор (ген CASR) – G-белок-связанный рецептор плазматической мембраны, который экспрессируется в паращитовидной железе и в почечных канальцах. Активация гена CASR снижает активность белковой киназы A, что приводит к уменьшению фосфорилирования клаудина-16, транслокации клаудина-16 в лизосомы, а в результате – к уменьшению реабсорбции Mg в почечных канальцах [49; 50; 51; 52; 57].

Mg является естественным физиологическим антагонистом ионов кальция, конкурирующим с ними не только в структуре клеточной мембраны, но и на всех уровнях внутриклеточной системы. Это свойство Mg проявляется в нормализации деятельности нервной системы, снижении возбудимости нейронов путем уменьшения Ca^{2+} -зависимой передачи импульса в нервных окончаниях, что препятствует высвобождению нейромедиаторов пресинаптической мембраной и активирует обратный захват катехоламинов. В адренергических синапсах Mg обеспечивает инактивацию норадреналина путем его связывания через Mg^{2+} -зависимую Na^+/K^+ -АТФазу, а в нервно-мышечных синапсах тормозит Ca^{2+} -зависимое высвобождение ацетилхолина. Существенное влияние на сокращения

гладких мышц Mg^{2+} оказывает через торможение высвобождения гистамина из тучных клеток. Принимая участие в высвобождении энергии, требующейся для функционирования мышечной клетки, и играя одну из главных ролей в сопряжении «сокращение – расслабление» миоцита, Mg^{2+} контролирует работу мышц, в частности, миокарда.

При изменении внутриклеточного соотношения Ca^{2+}/Mg^{2+} и преобладании Са происходит активация Ca^{2+} -чувствительных протеаз и липаз, приводящих к повреждению мембран. Благодаря антагонизму с Са, Mg выступает как мембрано- и цитопротективный фактор. Аналогичным механизмом обусловлена и его способность уменьшать разобщение внутриклеточного «дыхания» и окислительного фосфорилирования в митохондриях и уменьшать потребность клетки в кислороде, вследствие чего снижаются непроизводительные потери энергии в виде тепла, увеличивается КПД синтеза АТФ в цикле Кребса.

Антагонизмом с Ca^{2+} обусловлено и снижение под действием ионов Mg^{2+} АТФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и подавление других кальций-зависимых реакций в каскадах коагуляции крови, что приводит к предотвращению повышенного тромбообразования путем инактивации протромбина, тромбина, фактора Кристмаса, проконвертина и плазменного компонента тромбопластина. В эксперименте было показано ингибирующее влияние Mg^{2+} на выброс эндотелина, обладающего вазоконстрикторным действием. Описанные механизмы играют важную роль в вазодилатирующей активности Mg, которая осуществляется через синтез циклической АТФ, являющейся мощным сосудорасширяющим фактором. Одновременно происходит подавление Mg активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической иннервации на фоне увеличения натрийуреза вследствие усиления почечного кровотока, т.е. уменьшается воздействие сосудосуживающих факторов [68; 116; 121].

Общий эффект воздействия Mg^{2+} на любую ткань заключается в том, что ионы Mg^{2+} необходимы для стабилизации некодирующих РНК. В частности, ион Mg^{2+} стабилизирует структуру транспортной РНК (тРНК), а дефицит Mg^{2+}

приводит к увеличению числа дисфункциональных молекул тРНК, снижая и замедляя общую скорость белкового синтеза. Содержание Mg непосредственно влияет на активность таких ферментов, как металлопротеиназы, гиалуронидаза, гиалуронсинтетаза, лизилоксидаза, трансклутаминаза, которые, в свою очередь, регулируют скорость синтеза различных белков. Нарушение Ca/Mg-соотношения при недостатке Mg приводит к увеличению активности металлопротеиназ, способствующих деградации коллагена со снижением его синтеза.

Таким образом, активное участие Mg практически во всех физиологических процессах должно обеспечиваться достаточным поступлением в организм этого микроэлемента. По данным Института питания РАМН, потребность в Mg для взрослых составляет 350 – 400 мг для мужчин и 300 мг для женщин. Потребность в Mg у детей от рождения и до полового созревания составляет 10–30 мг/кг/сут, позже, когда увеличение массы мышц и костей стабилизируется, – в среднем 6 мг/кг/сут. У молодых людей, беременных женщин и кормящих матерей потребность повышается до 450–500 мг/сут. Увеличивается потребность в Mg и при повышенной физической активности, интенсивном потоотделении, при стрессах. Сбалансированная диета должна содержать не менее 400–500 мг Mg в сутки, но в то же время усваивается организмом не более 200 мг. Повышенная потребность в Mg для беременных обусловлена наибольшим накоплением этого микроэлемента маткой и плацентой. При недостатке Mg возникает фетоплацентарная недостаточность, проявляющаяся аномалиями развития и патологией плаценты, пуповины, возникновением гестозов и экстрагенитальной патологии у матери. Развивающаяся вследствие этих патологических процессов гипоксия может вызвать ишемически-гипоксическое поражение ЦНС плода и новорожденного, нарушение синтеза аминокислот, нарушение микроциркуляции, геморрагические инфаркты, ишемию паренхиматозных органов. Дефицит Mg также ассоциируется с синдромом внезапной смерти новорожденного (СВСН). Некоторые формы СВСН могут развиваться вследствие хронического дефицита Mg у матери, вызывая хронический дефицит этого микроэлемента у новорожденного и приводя к нарушению терморегуляции и изменению температурной точки.

Профилактика СВСН, вызванного дефицитом Mg, у новорожденного может быть проведена с помощью заместительной терапии Mg у матери [125; 152; 153; 155; 244].

Причиной дефицита Mg в рационе современного человека являются, с одной стороны, интенсивное земледелие, приводящее к обеднению почв; загрязняющие агенты (удобрения, химические активаторы роста растений, промышленные отходы, тяжелые металлы, пестициды), с другой, – особенности обработки продуктов питания, так как рафинированная пища, приготовление ее по системе «фаст-фуд» приводят к потере 70–80% Mg. Установлено, что употребление кока-колы, сладостей, большого количества кофеина, шоколада, использование красителей в пище ведет практически к немедленному выделению Mg с мочой, что вызывает расторможенность, синдром гиперактивности у детей.

В последние десятилетия отмечается увеличение частоты выявления врожденных пороков развития и наследственных заболеваний у детей, а также различных вариантов дисплазии соединительной ткани, что, по данным некоторых авторов, обусловлено дефицитом Mg [197; 206; 207; 209].

Соединительная ткань составляет 50% массы организма и является одной из четырех основных типов тканей, к которым также относятся эпителиальная, мышечная и нервная ткани. Собственно СТ представлена несколькими разновидностями: плотной – неоформленной, к которой относится кожа, и оформленной (сухожилия, связки, апоневрозы, твердая мозговая оболочка), жировой тканью (кожа, сальник, брыжейка и др.), ретикулярной тканью (красный костный мозг, селезенка, лимфатические узлы, тимус) и пигментной тканью (волосы, сетчатка, загоревшая кожа и др.). Основными структурными элементами СТ являются клетки (фибробласты, макрофаги, тучные клетки) и экстрацеллюлярный матрикс, представленный коллагеном, гликозаминогликанами, протеогликанами. Известно не менее 19 генетически обособленных типов коллагена. Наиболее распространены I–IV типы коллагена. Коллаген I типа в основном содержится в костях, шрамах, сухожилиях, хрящах, способствует заживлению ран и кодируется генами COL 1A1, COL1A2. Коллаген

II (COL 2A1) – основной компонент хрящевой ткани; из коллагена III (COL 3A1) составлены ретикулярные волокна, внеклеточная матрица (ВКМ); коллаген IV (COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6) формирует базальную пластину, на ней держится эпителий [157; 160; 162; 165; 166; 177; 184; 189].

Любой дисбаланс в системе СТ вследствие нарушения процессов ремоделирования коллагена, связанный с изменением активности металлопротеиназ вследствие дефицита Mg, дефекты в структурных генах протеогликанов, коллагенов, эластинов, аномалии в посттрансляционных модификациях нитей коллагена могут привести к развитию ДСТ.

К наиболее характерным внешним фенотипическим признакам ДСТ относятся следующие: долихоцефалия, асимметрия черепа; эпикант, узкие глазные щели, радиально-лакунарный тип радужки, голубые склеры; асимметрия ушей, низкое расположение ушей, оттопыренные уши, малые или приросшие мочки, неправильная форма завитков, Дарвинов бугорок, отсутствие козелка; «готическое» нёбо, умение сворачивать язык в трубочку; аномалии прикуса, рост зубов вне зубного ряда, множественный кариес; деформации грудной клетки (воронкообразная, килевидная, плоская), гипомастия; сколиоз, сглаженность грудного кифоза, усиление поясничного лордоза; короткие или кривые мизинцы, утолщение ногтевых фаланг, IV палец кисти длиннее II, признак запястья, Х- или О-образное искривление ног, II палец стопы длиннее I, «сандалевидная» 1-я межпальцевая щель стопы; умение приводить I палец к предплечью, переразгибание V пястно-фалангового сустава на 90°, переразгибание локтевых или коленных суставов более 100°, умение коснуться ладонями пола при разогнутых коленях, дорсальное сгибание стопы более 45°, плоскостопие; тонкие волосы, повышенная ломкость ногтей, келлоидные рубцы, необъяснимые стрии, обилие родинок, очаги гипер- или депигментации, гипертрихоз, подкожные узелки; гемангиомы, телеангиоэктазии [211; 212; 217; 218; 219; 221].

В России, по данным Нечаевой Г. И. и соавт., недифференцированные ДСТ встречаются у 20% подростков и лиц молодого возраста, которые, безусловно, представляют группу высокого риска по развитию заболеваний сердечно-

сосудистой, бронхолегочной, опорно-двигательной, нервной систем и заболеваний желудочно-кишечного тракта. К настоящему времени описано более 20 различных типов коллагеновых болезней, особое место среди которых занимают синдром Марфана и синдром Элерса–Данлоса.

СМ – это наиболее распространенное наследственное заболевание СТ, встречающееся в популяции с частотой 1:50 000 – 1:100 000. Наследуется по аутосомнодоминантному типу. Причиной СМ являются мутации в гене, ответственном за синтез белка соединительнотканых волокон фибриллина типа 1, с локализацией в хромосоме 15q21.1. Фенотипические признаки СМ определяют соединительнотканые нарушения. Для установления диагноза СМ необходимо ориентироваться на следующие критерии [222; 223; 224]:

1. Наличие у пробанда родственников первой степени родства с СМ, наличие у пробанда поражения не менее двух систем или органов и наличие хотя бы одного «большого» признака: вывих хрусталика, расширение и (или) расслоения аорты, эктазия твердой мозговой оболочки.

2. При отсутствии у пробанда родственников первой степени родства с СМ необходимо выявить наличие у него поражения опорно-двигательной системы; вовлечения в патологический процесс не менее двух других систем органов; хотя бы одного из «больших» признаков [223; 226; 227].

Сердечно-сосудистые проявления отмечаются у 85–97% больных и определяют прогноз жизни при СМ. Характерная патология – пролапс митрального клапана (ПМК), митральная регургитация, расширение и аневризма аорты, аортальная регургитация, которые приводят к развитию сердечной недостаточности. Мешотчатая аневризма локализуется в восходящем отделе аорты, распространяется на синусы Вальсальвы и разрывается чаще, чем расслаивающая. Недостаточность и пролапс митрального клапана нередко возникают из-за миксоматозной дегенерации створок, их разболтанности, возможного разрыва удлиненных хорд [228; 229; 230; 234].

СЭД – гетерогенная группа наследственных заболеваний СТ, характеризующаяся гипермобильностью суставов, растяжимостью кожи и легкой

ранимостью тканей. По данным литературы, СЭД встречается с частотой 1:50 000 одинаково часто у мужчин и женщин, независимо от расы и этнической принадлежности. При классическом типе СЭД определяется аномалия коллагена типа V вследствие мутации генов цепей про $\alpha 1$ (V) или про $\alpha 2$ (V). Установлено сцепление с внутриинтронными маркерами генов COL5A1 или COL5A2.

Так как наиболее часто при ДСТ встречаются соединительнотканые дисплазии сердца, в частности, ПМК, то многочисленные исследования были посвящены, в том числе, изучению состояния обеспеченности различными микронутриентами детей с ПМК [231; 235].

Распространенность ПМК, по данным разных авторов, составляет от 2 до 22,5% у детей до 12 лет, увеличиваясь до 45–68% при ДСТ. Наиболее часто ПМК встречается в возрасте 7–15 лет. Описаны семьи с аутосомно-доминантной формой наследования. ПМК встречается и при других врожденных дисплазиях. Основная причина ПМК – нарушение метаболизма коллагена, прежде всего типа III. Обнаружена повышенная частота антигенов системы гистосовместимости HLA-Bw35. При гистологическом исследовании пролабирующих створок часто выявляется миксоматозная дегенерация – нарушение архитектоники коллагеновых фибрилл и их замещение гликозаминогликанами. В миксоматозно измененных створках определяются избыточное содержание коллагена типа III и изменения коллагена типа V. Помимо наследственных болезней СТ, связанных с генными дефектами, и приобретенных заболеваний, развивающихся на фоне наследственной предрасположенности, ПМК может быть вызван воздействием внешних факторов, в частности, дефицитом магния [232; 236; 242].

ПМК – состояние, при котором одна или обе створки митрального клапана во время систолы прогибаются (пролабируют) в полость левого предсердия.

Диагностика ПМК основывается на аускультативных признаках, к которым относятся средне- или позднесистолический клик и голо- или позднесистолический шум. Наиболее информативно эхокардиоскопическое исследование, которое позволяет выявить наличие, степень ПМК и другие изменения внутрисердечной структуры и гемодинамики, возникающие при

данной патологии [239; 240; 241; 243].

ЭХО-кардиографически различают IV степени ПМК в зависимости от глубины прогибания створок: I степень – 4–6 мм, II степень – 6–9 мм, III степень – 9–12 мм, IV степень – более 12 мм. Прогноз при I степени ПМК благоприятный. Прогноз ухудшается при увеличении степени пролапса (ПМК II степени является фактором риска развития инфекционного миокардита), при появлении аритмий (экстрасистол, блокад), внезапная сердечная смерть может развиваться в результате острой митральной недостаточности при отрыве створки клапана, длительной АВ-блокаде, тромбоэмболии [247; 250].

Принципами лечения детей с ДСТ является применение немедикаментозных и медикаментозных методов. К немедикаментозным методам терапии относятся соблюдение режима дня, занятия физкультурой и спортом при отсутствии противопоказаний. Предпочтение отдается плаванию, снимающему статическую нагрузку на позвоночник, рекомендуются ходьба на лыжах, велосипед, туризм, бадминтон, настольный теннис. Систематическая физическая нагрузка повышает адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы. Больным показан сегментарный массаж позвоночника и шейно-воротниковой зоны, занятия с психотерапевтом, так как у большинства из них отмечаются жалобы вегетативного характера, склонность к аффективным состояниям. Диетотерапия назначается больным после обследования у гастроэнтеролога. Им рекомендуется богатая белком пища (мясо, рыба, морепродукты, бобовые, орехи), крепкие бульоны как источник хондроитинсульфатов. Детям с чрезмерно высоким ростом уже с раннего возраста рекомендуются продукты питания, богатые полиненасыщенными жирными кислотами (растительное масло: соевое, хлопковое, семена и масло подсолнечника, сало, свиной жир и др.), а также препараты с повышенным содержанием полиненасыщенных жирных кислот класса омега, оказывающих тормозящий эффект на секрецию соматотропного гормона.

Показаны продукты, содержащие витамины группы В – В₁, В₂, В₃, В₆, нормализующие белковый обмен. Значительное количество витаминов данной

группы содержится в дрожжах, зародышах и оболочках пшеницы, овса, гречихи, горохе, а также хлебе, изготовленном из муки грубого помола, печени, почках.

Чрезвычайно важны продукты питания, обогащенные витаминами С (свежий шиповник, красный перец, черная смородина, брюссельская капуста, белые грибы, цитрусовые и др.) и Е (облепиха, шпинат, петрушка, лук порей, рябина черноплодная, персики и др.), необходимые для осуществления нормального синтеза коллагена и обладающие антиоксидантной активностью.

По данным различных авторов, у подавляющего большинства детей с ДСТ имеет место снижение уровня большинства макро- и микроэлементов и особенно Mg. Mg содержится в хлорофилле, который является зеленым фотосинтетическим пигментом, содержащимся в большинстве растений, в морских и сине-зеленых водорослях. Хлорофилл также содержится в зеленых овощах, например, в шпинате и брокколи. Некоторые орехи, семена, бобовые (горох, фасоль и др.) и все необработанные злаки также являются хорошими источниками Mg. Mg также содержится в ростках пшеницы и в отрубях, но в переработанном зерне (т.е. в белой муке) содержание Mg резко снижается. Раньше люди частично получали Mg с водой, особенно если вода была из подземных скважин. Но современные методы очищения и смягчения воды резко сокращают уровень содержания Mg в водопроводной воде. Воду, в которой содержится много минералов, в том числе и Mg, называют «жесткой», и ее обычно смягчают [251; 255].

Важный момент диетотерапии – соблюдение в пищевом рационе оптимальных соотношений между Са и фосфором (1:1,5), а также Са и Mg (1:0,5), которое, как правило, у больных с ДСТ нарушено. Несбалансированное питание может стать причиной отрицательного баланса Са и Mg в организме и привести к еще более выраженному расстройству метаболизма. Усвоению Са способствует присутствие в пище лактозы, белков, лимонной кислоты. Препятствуют данному процессу фитиновая кислота, которая содержится в злаковых культурах, а также щавелевая кислота, фосфаты и различные жиры.

К медикаментозным методам следует отнести препараты, позволяющие стимулировать коллагенообразование. Это прежде всего аскорбиновая кислота,

препараты мукополисахаридной природы (хондроитинсульфат), витамины группы В (В₁, В₂, В₃, В₆) и микроэлементы (медь, цинк, Mg) [252; 253; 260].

Существует ряд препаратов, специально разработанных для коррекции магниевых дефицита. Препаратами выбора для лечения хронического дефицита Mg и профилактики ДСТ являются лекарственные формы для приема внутрь. При этом органические соли Mg не только значительно лучше усваиваются, но и легче переносятся больными, реже дают побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта. Лечение будет эффективнее, если вводить одновременно и Mg, и магниофиксатор – витамины группы В (В₆ или В₁); глицин, оротовую кислоту [265; 266].

Витамин В₁ в физиологических дозах 1–1,5 мг/сут улучшает метаболизм Mg. Магниофиксатор пиридоксин (витамин В₆) улучшает биодоступность Mg: магний образует комплексы с витамином, которые всасываются лучше, чем сам Mg. Витамин В₆ способствует проникновению Mg в клетки и его сохранению внутри клеток. Кроме того, дефициты витамина В₆ и Mg часто сочетаются друг с другом, дефицит витамина В₆ сопровождается клиническими симптомами, которые часто наблюдаются при недостаточности Mg. Немаловажным является и то, что в отличие, например, от оротовой кислоты, витамин В₆ транспортирует не один атом Mg, а образует биokoординационную связь сразу с 4 атомами Mg, что улучшает его биодоступность. В комплексе с Mg пиридоксин значительно лучше проникает через липидный слой мембраны любых клеток [275; 276 278].

Существует несколько хорошо всасывающихся в кишечнике галеновых форм, выпущенных в виде препаратов: магния цитрат, магния глюконат, магния оротат, магния тиосульфат, магния лактат (в составе препарата Магне В₆ в таблетках) и магния пидолат (в составе препарата Магне В₆ в форме раствора для питья) [267; 281].

Содержание элементного Mg в лекарственных формах неодинаково. Например, магния глюконат (табл. 0,5 г) содержит 27 мг; магния цитрат (табл. шипучие 0,15 г) – 24,3 мг; магния оротат (табл. 0,5 г) – 32,8 мг; магния тиосульфат (табл. 0,5 г) – 49,7 мг; магния лактат (в составе препарата Магне В₆ в табл. 470 мг)

– 48 мг. Максимальное содержание элементарного Mg в ампульной форме Магне В₆ – 100 мг [268; 271; 274].

Максимальный лечебный эффект коррекции дефицита Mg достигается при использовании потенцированных органических форм Mg внутрь: Магне В₆ (таблетированная и питьевая формы), Магнерот, магния цитрат, магния глицинат и др. [277; 299; 306; 309].

Наибольшее число доказательных исследований в области применения магниевых препаратов в нефрологии (профилактика оксалатурии и формирования оксалатных камней) принадлежит Магне В₆ (магния лактат с пиридоксином), комбинации магния оксида в комплексе с пиридоксином, магнию цитрату в комплексе с пиридоксином [283; 285; 288; 302].

Таким образом, вследствие широкого распространения дефицита Mg, который является одной из причин развития недифференцированной ДСТ, проявляющейся патологией различных органов и систем, необходимо проводить коррекцию магниевых дефицита. Прием препаратов Mg способствует улучшению синтеза коллагена, что прекращает прогрессирование ПМК, способствует профилактике внекардиальных проявлений недифференцированной ДСТ [287; 291; 296; 311].

Разнообразие клинических симптомов при патологии соединительной ткани свидетельствует о системности поражения, поскольку соединительная ткань (СТ) находится практически во всех органах и системах и выполняет ряд важнейших функций. Клинические проявления дисплазии соединительной ткани чрезвычайно многообразны и носят полисистемный характер [292; 294; 302].

НДСТ – это заболевание с очень разными клиническими проявлениями, от совсем легких в состоянии здоровья до весьма серьезных и прогностически значимых болезней. Универсальных патологических повреждений соединительной ткани не существует. Каждый дефект у каждого больного в своем роде уникален [304; 313; 315; 318].

Определенные сочетания внешних признаков позволяют предположить тот или иной синдром или фенотип. Наиболее низкой специфичностью обладают

суставные фены и гипермобильность суставов, миопия, сколиоз и астеническое телосложение, так как они могут выявляться практически при всех диспластических синдромах и фенотипах. Наибольшей диагностической чувствительностью обладают кожные фены, арахнодактилия, деформации грудной клетки [319; 321; 323; 326].

Только для СГ разработаны международные критерии, он диагностируется при наличии двух больших критериев, одного большого и двух малых, либо четырех малых критериев. Двух малых критериев достаточно, если имеется близкий родственник, имеющий данное нарушение. СГ исключается при наличии СМ и СЭД. СГ является распространенным и доброкачественным вариантом ННСТ, с другой стороны, может являться симптомом более серьезного и клинически значимого заболевания. При выявлении признаков СГ следует оценить наличие и степень выраженности костно-скелетных, кожных фенов и признаков вовлечения сердечно-сосудистой системы и органов зрения.

Согласительным документом выделено 7 диспластических синдромов и фенотипов:

1. Первичный (изолированный) пролапс митрального клапана:
 - ЭхоКГ признаки ПМК, в том числе с миксоматозной дегенерацией створок;
 - признаки вовлечения кожи, костно-скелетной системы и суставов;
 - отсутствие признаков расширения аорты.
2. Марфаноподобная внешность предполагает признаки преимущественного вовлечения костно-скелетной системы (наличие 4 и более костно-скелетных фенов).
3. Марфаноподобный фенотип включает широкий диапазон состояний от «неполного» СМ до более легких состояний, которые диагностируются при наличии признаков вовлечения как минимум трех систем: костно-скелетной, сердечно-сосудистой и хотя бы одной из двух: легочной или зрительной. Ниже приведен перечень висцеральных признаков:

- сердечно-сосудистая система (дилатация аорты, малые аномалии сердца кроме ПМК, расширение легочной артерии, кальциноз митрального клапана);

- легочная система (трахеобронхиальная дискинезия, спонтанный пневмоторакс в анамнезе);

- орган зрения (миопия, аномально плоская роговица).

4. Элерсоподобный фенотип (классический) включает в себя широкий диапазон состояний от «неполного» СЭД до весьма легких и клинически менее значимых состояний, которые диагностируются при наличии признаков вовлечения кожи, мышечной системы, сосудов.

5. Смешанный фенотип:

- гипермобильность суставов (≥ 4 баллов по Бейтону);

- боли менее 3 месяцев в 1–3 суставах, редкие подвывихи, спондилез; осложнения гипермобильности (растяжения, вывихи и подвывихи, плоскостопие);

- признаки вовлечения кожи и/или костно-скелетной системы;

6. Доброкачественная гипермобильность суставов: диагностируется при наличии 2 больших критериев СГ, либо 1 большого и 2 малых, или 4 малых критериев 2 малых критерия достаточны, если имеется близкий родственник, страдающий данным заболеванием.

7. Неклассифицируемый фенотип:

- выявляется 6 и более любых внешних фенов ДСТ;

- отсутствует достаточное количество признаков для диагностики вышеперечисленных диспластических фенотипов [327; 330; 332].

Болезнь проявляется у каждого пациента индивидуально, тем не менее, удалось объединить симптомы нарушения формирования соединительной ткани в несколько больших групп синдромов:

– Неврологические нарушения. Встречаются очень часто, практически у 80% больных. Выражается вегетативная дисфункция в панических атаках,

учащенном сердцебиении, головокружении, повышенном потоотделении, обмороках и иных проявлениях.

– Астенически синдром, который характеризуется низкой работоспособностью, быстрой утомляемостью, тяжелыми психоэмоциональными расстройствами, невозможностью переносить усиленные физические нагрузки.

– Нарушения в деятельности клапанов сердца или клапанный синдром. Выражается в миксоматозной дегенерации клапанов (прогрессирующее состояние, изменяющее анатомию створок клапана и снижающее их работоспособность) и в пролапсах клапанов сердца.

– Торакодифрагмальный синдром, который выражается в нарушениях строения грудной клетки, приводящих к ее воронкообразной или килевидной деформации. Иногда присутствует деформации позвоночного столба, выражающиеся в сколиозе, гиперкифозе, кифосколиозе.

– При болезни также страдают кровеносные сосуды. Это выражается в варикозном расширении вен, в мышечном поражении артерий, в появлении сосудистых звездочек, в повреждении внутреннего слоя клеток сосудов (эндотелиальная дисфункция).

– Синдром внезапной смерти, который обусловлен нарушениями в функционировании клапанов и сосудов сердца.

– Низкая масса тела.

– Повышенная мобильность суставов. Например, больной, страдающий от дисплазии, может согнуть мизинец в обратную сторону на 90 градусов, либо переразогнуть локти и колени в суставах.

– Вальгусная деформация нижних конечностей, когда ноги за счет изменений имеют форму буквы Х.

– Нарушения со стороны ЖКТ, выражающиеся в запорах, болях в животе или его вздутии, снижении аппетита.

- Частые болезни ЛОР – органов. Пневмония и бронхит становятся постоянными спутниками людей с подобной генетической аномалией.
- Мышечная слабость.
- Кожа прозрачная, сухая и вялая, оттягивается безболезненно, иногда может образовывать неестественную складку на ушах или кончике носа.
- Больные страдают от плоскостопия как поперечного, так и продольного.
- Челюсть верхняя и нижняя растет медленно и по размерам не соответствует общим пропорциям человека.
- Иммунологические нарушения, аллергические реакции.
- Вывихи и подвывихи суставов.
- Миопия, ангиопатия сетчатки, астигматизм, подвывих хрусталика, косоглазие и отслоение сетчатки.
- Невротические расстройства, выражающиеся в депрессиях, фобиях и нервной анорексии.
- Нарушение психической сферы: также нарушения адаптаций, возможен аутизм [330; 332; 334; 339; 342].

Пациенты с НДСТ формируют группу повышенного психологического риска, характеризующуюся сниженной субъективной оценкой собственных возможностей, уровнем претензий, эмоциональной устойчивости и работоспособности, повышенным уровнем тревожности, ранимостью, депрессивностью, конформизмом. Наличие диспластикозависимых косметических изменений в сочетании с астенией формируют психологические особенности этих больных: сниженное настроение, потеря ощущения удовольствия и интереса к деятельности, эмоциональная лабильность, пессимистическая оценка будущего, нередко с идеями самобичевания и суицидальными мыслями. Закономерным следствием психологического дистресса является ограничение социальной активности, ухудшение качества жизни и значительное снижение социальной адаптации, наиболее актуальные в подростковом и молодом возрасте [344; 346; 349; 355].

Классификация НДСТ – один из самых дискуссионных научных вопросов. Отсутствие единой, общепринятой классификации НДСТ отражает разногласие мнений исследователей по данной проблеме в целом. НДСТ может классифицироваться с учетом генетического дефекта в периоде синтеза, созревания или распада коллагена. Это перспективный классификационный подход, который дает возможность обосновать генетически дифференцированную диагностику НДСТ, однако на сегодняшний день данный подход ограничен наследственными синдромами НДСТ.

Выделяют MASS-подобный фенотип, марфаноидный и элерсоподобный фенотипы, отмечая, что именно эти три фенотипа являются наиболее частыми формами несиндромной ДСТ. «Марфаноидный фенотип» характеризуется сочетанием «признаков генерализованной дисплазии соединительной ткани с астеническим телосложением, долихостеномелией, арахнодактилией, поражением клапанного аппарата сердца (а порой и аорты), нарушением зрения». При «Элерсоподобном фенотипе» отмечается «сочетание признаков генерализованной дисплазии соединительной ткани с тенденцией к гиперрастяжимости кожи и разной степенью выраженности гипермобильности суставов». «MASS-подобному фенотипу» присущи «признаки генерализованной дисплазии соединительной ткани, ряд нарушений со стороны сердца, скелетные аномалии, а также кожные изменения в виде истончения или наличия участков субатрофии». На основе этой классификации предлагается формулировать диагноз НДСТ [352; 356; 359].

Предлагается несколько классификаций НДСТ. Согласно одной из них, наследственные заболевания соединительной ткани подразделяют на две группы:

- Заболевания, обусловленные нарушением синтеза или катаболизма волокнистых компонентов соединительной ткани;
- Заболевания, обусловленные нарушением синтеза или катаболизма основного вещества соединительной ткани.

Данные группы могут быть монофакторными (хромосомного или иного характера) и мультифакторными.

Выделяют дисплазию соединительной ткани:

- Дифференцированные ДСТ,
- Недифференцированные ДСТ.

Дифференцированные ДСТ имеют четко очерченную клиническую картину, с установленным типом наследования, хорошо изученными генными и биохимическими дефектами:

- Элерса-Данлоса,
- Марфана,
- Стиклера,
- Несовершенного остеогенеза и др. [360; 361].

Недифференцированные ДСТ диагностируются тогда, когда набор фенотипических признаков не укладывается ни в одно из известных наследственных заболеваний. Довольно длительное время считалось, что неклассифицированная (недифференцированная) дисплазия соединительной ткани в основном проявляется в детском и юношеском возрасте. Однако по мере накопления данных исследований пришло понимание, что ДСТ имеют место во всех возрастных группах. Но единая классификация ДСТ отсутствует.

Подростки с ДСТ относятся к группе риска по нарушению становления репродуктивной системы. Наиболее распространенной проблемой является нарушение менструальной функции. У девочек с ДСТ нарушения менструальной функции характеризуются ранним менархе, гипоменструальным синдромом, маточными кровотечениями пубертатного периода. Среди нарушений менструального цикла ведущее место занимает гипоменструальный синдром и аменорея. Формирование гипоменструального синдрома и аменореи на фоне НДСТ происходит во второй фазе пубертатного периода на фоне гипофункции яичников. Метаболические и гормональные изменения обуславливают расстройства менструальной функции и усугубляют течение ДСТ [353; 354].

На сегодня существуют определенные сложности диагностики данной патологии в связи с отсутствием специальных методов исследования, и потому основная роль в постановке диагноза ДСТ отводится клиническим критериям. Для диагностики дисплазии соединительной ткани необходим комплексный

подход с использованием клинико-генеалогического метода, анамнеза болезни и жизни пациента, клинического обследования больного и членов его семьи, а также биохимического и молекулярно-генетического методов диагностики. Клинические симптомы дисплазии соединительной ткани манифестируют в различные возрастные периоды, а функциональная неполноценность соединительной ткани прогрессирует с возрастом. Максимальный рост признаков ДСТ определен в школьном возрасте. В старшем возрасте отмечаются трудности дифференцировки инволютивных изменений и проявлений дисплазии соединительной ткани [353; 357; 358].

Применяют и повозрастную диагностику синдрома ДСТ. Для этого выявляют и осуществляют балльную оценку известных проявлений ДСТ и дополнительно проявлений ДСТ в репродуктивной системе, присваивая определенное число баллов каждому проявлению НДСТ в зависимости от возраста ребенка и взрослого пациента. Способ обеспечивает объективную дифференцированную диагностику разных форм ДСТ (недифференцированной ДСТ и дифференцированной ДСТ) в любой возрастной группе на ранних этапах болезни, что в свою очередь позволяет своевременно проводить корригирующую терапию, позволяющую замедлить прогрессирование проявлений ДСТ [1; 3; 5; 36].

Так как болезнь является следствием генетических мутаций, то для ее диагностики требуется проведение клинико-генеалогического исследования. Но помимо этого врачами для уточнения диагноза, используются следующие методы:

- Анализ жалоб пациента. В большинстве случаев больные указывают на проблемы с сердечно-сосудистой системой. Часто обнаруживается пролапс митрального клапана, реже аневризма аорты. Также пациенты страдают от болей в животе, вздутия, дисбактериоза. Наблюдаются отклонения в дыхательной системе, что обусловлено слабыми стенками бронхов и альвеол. Естественно, что без внимания нельзя оставлять и косметические дефекты, а также нарушения в работе суставов [4; 7; 9].

- Сбор анамнеза, который заключается в изучении истории болезни. Люди, страдающие подобным генетическим заболеванием – частые «гости» кардиологов, ортопедов, ЛОР – врачей, гастроэнтерологов.
- Необходимо измерение длины всех сегментов туловища.
- Применяется также так называемый «тест запястья», когда пациент с помощью большого пальца или мизинца может обхватить его полностью.
- Проводится оценка подвижности суставов, для чего используются критерии Бейтона. Как правило, у больных наблюдается их гипермобильность.
- Взятие суточной пробы мочи в которой определяется оксипролин и гликозамингликаны, как результат распада коллагена.

Факторы риска развития дисплазии: (недостаточная масса тела) и ассоциированные с ДСТ микробно-воспалительные заболевания (хронический тонзиллит, частые ОРВИ), семейный анамнез. К факторам, способствующим несвоевременной диагностики ДСТ, следует отнести слабую информированность родителей ребенка о проявлениях данной патологии и низкий уровень знаний врачей в области ее диагностики, висцеральных проявлений ДСТ и методах ее лечения [20; 21; 22].

Устранение факторов риска, ранняя диагностика, совершенствование методов лечения, организация подростковой службы, профилактическая работа позволит снизить частоту нарушений менструального цикла при формировании репродуктивной системы у девочек-подростков с ДСТ.

Лечение ДСТ является комплексным и состоит не только в медикаментозной терапии, но и в соблюдении диеты и проведении физиотерапевтических процедурах. Немедикаментозная терапия также включает в себя психотерапию, ЛФК и правильный режим дня [23; 24].

Медикаментозная терапия включает в себя прием препаратов, стимулирующих образование коллагена, стабилизирующих минеральный обмен и корректирующих синтез гликозаминогликанов. Для стимуляции образования коллагена назначают витамины (витамин В₁, В₂, В₆, С, Р, Е) и такие вещества как

окись цинка, сульфат цинка, сульфат меди, цитрат магния, кальцитринин, хлорид карнитина, солкосерил. Стабилизировать обмен минералов позволяют альфакальцидол, остеогенон, эргокальциферол, оксидевит. Для синтеза гликозаминогликанов назначают хондрокид, румалон, структум, хондроитинсульфат.

Также требуется скорректировать уровень аминокислот в крови, для этого применяются такие препараты как глицин, метионин, глутаминовая кислота, ретаболил [28; 32; 359].

Медикаментозную терапию проводят курсами по 2 месяца несколько раз в год (1-3 раза) с перерывами в 2-3 месяца. Лечение следует осуществлять под контролем врача, поскольку в зависимости от состояния может быть проведена корректировка назначаемых препаратов. При проблемах с сердцем необходимо ежегодно делать ЭКГ и ЭХОКГ [27; 28; 31; 360].

Таким образом, соединительная ткань представляет собой сложную интегративную систему, выполняющую многообразные функции в организме. Уникальность структуры и функции соединительной ткани создает условия для возникновения огромного числа ее аномалий и заболеваний. Врожденные и/или наследственные дефекты соединительной ткани способны привести к нарушениям жизненно важных функций и проявляются нарушением процессов адаптации. НДСТ представляет собой уникальную аномалию развития организма человека, которая характеризуется неоднозначной клинической симптоматикой и как следствие, отсутствием четких диагностических критериев, наличием противоречивых представлений о механизмах ее формирования, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения и оценки ее клинической значимости. Широкое распространение, прогрессивный характер течения, полиорганность поражения и нередко неблагоприятный исход данной патологии делают ее особенно актуальной [27; 30; 382; 353].

Необходимо продолжить исследования по выявлению взаимосвязей между внешними и внутренними проявлениями НДСТ, определить проявления НДСТ в возрастном аспекте, уточнить проявления НДСТ, угрожающих качеству жизни,

продолжить поиск биохимических маркеров, определить влияние неонатальной патологии на формирование НДСТ, более широкое знакомство медицинской общественности с данной патологией.

1.2. Предикторы расстройства репродуктивного здоровья у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Предикторы (англ. predict – предсказывать) – неологизм, означающий признаки, указывающие на возможность появления, развития патологического процесса; симптомы-предсказатели. Данные исследователей о распространенности ДСТ в популяции колеблются от 13 до 85 % [5; 7; 21; 23; 100]. В разных группах детского населения частота выявления синдрома ДСТ колеблется в пределах 26–80% [8; 97; 140]. Так, по данным Н. Я. Доценко и соавт. от 74% до 85% детей школьного возраста имеют различные признаки ДСТ [10; 141; 145].

Подобный разброс свидетельствует о том, что НДСТ остается недостаточно изученной проблемой, что обусловлено ее клинической гетерогенностью, отсутствием единой терминологии, общепринятых критериев диагностики и оценки степени тяжести. В последнее десятилетие интерес к данной проблеме чрезвычайно возрос, что во многом обусловлено модифицирующим и, как правило, негативным влиянием данной патологии на течение, прогноз и лечение самых различных соматических заболеваний, увеличением частоты аллергических и аутоиммунных заболеваний. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у матерей, а также высокая частота соматических заболеваний у родителей приводит к накоплению патологической доминанты в поколениях, к формированию у дочерей патологического пубертата на фоне проявлений системной дисплазии соединительной ткани. [3; 5; 13; 19; 142; 143; 146].

Подростки с НДСТ относятся к группе риска по нарушению становления репродуктивной системы. Традиционно о становлении репродуктивной системы

судят по развитию вторичных половых признаков, срокам наступления менархе, характеру менструальной функции в первые годы пубертатного периода. Физическое развитие у девочек с ДСТ и НМЦ характеризуется дисгармоничностью с периода новорожденности по гипотрофическому типу, с функциональными нарушениями опорно-двигательного аппарата и нервной системы, с сочетанной хронической соматической патологией. Половое созревание у них протекает на фоне дефицита веса, задерживается в 15–17 лет и не достигает степени выраженности вторичных половых признаков здоровых девушек [34; 35; 36; 37]. Комплекс клинических и диагностических тестов позволяет проводить у девушек, родившихся с СЗРП, раннюю диагностику проявлений недифференцированных форм ДСТ с целью своевременного выявления, профилактики и лечения возможных осложнений и последствий ее влияния на репродуктивное здоровье [15;17;23; 147; 197].

Выделяют две группы ДСТ. К первой группе относят редко встречающиеся дифференцированные дисплазии с известным генным дефектом определенного типа наследования и с четкой клинической картиной (СМ, СЭД, несовершенный остеогенез и др.) [27;45; 194; 195].

Вторую группу составляют недифференцированные ДСТ (НДСТ), наиболее часто встречающиеся в педиатрической практике. В отличие от дифференцированных дисплазий НДСТ – генетически гетерогенная патология, обусловленная изменениями в геноме вследствие мультифакторных воздействий на плод внутриутробно. Девочки, родившиеся с СЗРП, являются группой риска по проявлениям ДСТ в постнатальном периоде онтогенеза, что приводит к значительным структурно-функциональным нарушениям. Все это может реализоваться в виде снижения репродуктивного потенциала, а в дальнейшем – репродуктивной функции. [29; 38; 199; 200; 204].

НМЦ являются важной проблемой здоровья девочек-подростков, поскольку они влияют не только на репродуктивный потенциал, но и на психическое здоровье и качество жизни. В настоящее время среди девочек-подростков

наиболее распространены такие нарушения, как аменорея, маточные кровотечения (циклические и ациклические) и дисменорея [35;42; 202; 203].

У девочек с системной ДСТ нарушения менструальной функции характеризовались ранним менархе, гипоменструальным синдромом, маточными кровотечениями пубертатного периода. Среди нарушений менструального цикла ведущее место занимает гипоменструальный синдром и аменорея. Формирование гипоменструального синдрома и аменореи на фоне ДСТ происходит во второй фазе пубертатного периода на фоне гипофункции яичников. Метаболические и гормональные изменения обуславливают расстройства менструальной функции и усугубляют течение системной дисплазии соединительной ткани. Нередко аменорея может возникать из-за воздействия стрессовой ситуации. Также причиной аменореи могут стать врожденные пороки развития внутренних половых органов. [20; 22; 23; 205; 209].

Гипоменорея и вторичная аменорея, не связанная с нейроэндокринными синдромами, имеющими четкую клиническую картину, в 2 раза чаще диагностируется у девочек-подростков с дисплазией соединительной ткани. Ряд ученых проводили изучение особенностей анамнеза жизни, клинической картины и гормонального статуса у девочек-подростков с гипоменореей и вторичной аменореей на фоне системной ДСТ. Для данных пациенток характерно наличие бледных дистрофических полос растяжения на коже без других признаков гипоталамического синдрома периода полового созревания. У девочек с гипоменореей и вторичной аменореей, возникшими на фоне ДСТ, в 2,5 раза чаще наблюдается раннее и в 3 раза чаще позднее менархе. Нарушения менструальной функции у них появляются через 2–4 года после менархе. Отмечается эстрогенная недостаточность, при отсутствии гипоплазии матки, низкое содержание тестостерона, повышенный уровень кортизола в крови. У этих пациенток обнаружено превышение костного возраста над паспортным, слабый гирсутизм и акне. При появлении гипоменореи и вторичной аменореи у девочек-подростков после 2–4-летнего периода регулярных менструаций необходимо исключать у них системную ДСТ[30; 31; 210; 213; 214].

Дисменорея, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), – это болезненные менструации без сопутствующей органической патологии. Но принимая во внимание, что боль не единственное проявление патологического состояния, с точки зрения влияния на качество жизни, с современных нейрофизиологических позиций термин «дисменорея» более правомочен, так как им можно обозначить весь широкий спектр нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных отклонений процесса менструации [14; 16; 150; 215; 220; 269]. По современным данным, частота дисменореи колеблется до 80% [26; 151]. Менструальный болевой синдром сопровождается комплексом нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных нарушений. Особенности клинического течения первичной дисменореи у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани более подробно рассмотрены в работах Орловой В. С. и соавторов [170]. У девочек с НДСТ появление первого эпизода дисменореи в течение первых двух лет после менархе встречается чаще. Частота дисменореи среди подростков повышается по мере их хронологического взросления и увеличения гинекологического возраста [31; 35; 248; 249; 270].

Менструальная боль у девочек-подростков с НДСТ имеет более высокий уровень интенсивности болевых ощущений, разнообразие сенсорных реакций на фоне преобладания эмоционального компонента, что является основанием расценить течение заболевания как более тяжелое. Фоновая недифференцированная дисплазия соединительной ткани является предиктором неблагоприятного течения первичной дисменореи в подростковом возрасте [36; 148; 149; 154].

Таким образом, наличие у больных первичной дисменореей ДСТ может быть потенциальным предиктором тяжелого течения заболевания. Этиология и патогенез заболевания остаются до конца не раскрытыми, несмотря на большое число предложенных теорий: простагландиновой; гормональной; возрастнo-функциональной незрелости матки; повышенной концентрации вазопрессина в плазме крови во время менструации; дисфункции спинальных интернейронов и

ослабления тормозящего влияния системы антиноцицепции. Более того, не ясным остается механизм формирования тяжелого течения дисменореи у некоторых пациентов, которым, в свою очередь, требуются другие подходы в терапии и профилактике заболевания. Поэтому во всем мире идет активный поиск предикторов, позволяющих выделять группы риска тяжелого течения дисменореи, оценивать у них эффективность терапии и на основании этого определять тактику ведения таких больных. Целесообразность использования при первичной дисменорее гормональных препаратов остается предметом дискуссий, так как уровень доказательности их эффективности недостаточный. В периоде становления центральных механизмов регуляции репродуктивной системы преобладают ановуляторные менструальные циклы, морфофункциональное созревание органов-мишеней еще не закончено, эстрогены достигают уровня, способного вызвать утеротонический эффект, однако миометрий малочувствителен к половым стероидам. На таком фоне эстрогенгестагенные препараты могут угнетать гонадотропную функцию гипофиза, поэтому их применение при первичной дисменорее в подростковом возрасте не может рассматриваться как патогенетически обоснованное. Учитывая многообразие причин, формирующих первичную дисменорею, общность патогенетических механизмов образования боли, воспаления, нарушения архитектоники соединительной ткани и иммунных нарушений, изучение преморбидного фона являются важным звеном для профилактики и лечения данной патологии [23; 53; 54; 253; 254; 259; 272; 273].

При НДСТ следует различать кровотечения, патогномоничные для НМЦ (вследствие нарушений в системе первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза), и кровотечения как проявления гормонального дисбаланса. Первый тип меноррагии, в основе которого лежит «слабость» сосудистой стенки и нарушения функциональной агрегационной активности тромбоцитов, проявляется циклическими кровотечениями в срок очередной менструации с объемом кровопотери 80 мл и более, длящимися 6 дней и более, приводящими к анемизации больной и способствующими появлению гиповолемических

расстройств в менструальные дни. Второй тип меноррагии обусловлен гормональным дисбалансом, возможным развитием гиперпластических процессов в эндометрии и, скорее, носит черты метрррагий различной интенсивности. А. П. Момот и соавт. наряду с ангиодисплазиями описали гиперагрегационный синдром, резистентность Va фактора к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, антифосфолипидный синдром, встречающиеся у пациенток с наследственными нарушениями соединительной ткани [11; 23; 156; 158; 210; 256; 261].

Примерно у 5–15% девушек, страдающих ювенильными кровотечениями, в дальнейшем, в периоде половой зрелости, наблюдается расстройство менструальной и генеративной функции (дисфункциональные маточные кровотечения, аменорея, бесплодие, невынашивание беременности, предраковые состояния эндометрия). Первичным звеном нарушений гормонального гомеостаза в репродуктивной системе у девочек-подростков с ювенильными маточными кровотечениями могут быть как нарушения функции гипоталамических структур с последующим нарушением функции яичников, так и нарушение стероидогенеза в яичниках, приводящие по механизмам обратных связей к нарушениям секреции гонадотропинов. В конечном итоге, независимо от первопричины развиваются нарушения нормального ритма секреции гипоталамических, гипофизарных и яичниковых гормонов, которые и лежат в основе патогенеза ювенильных кровотечений [21; 24; 36; 38; 40; 159; 161].

При обследовании в раннем подростковом возрасте девочек группы высокого тромбогенного риска отмечена высокая частота признаков НДСТ: сосудистые сеточки на груди, спине, конечностях; геморрагические проявления (экхимозы и петехии); внутрикожные разрывы и полосы растяжения (стрии); варикозное расширение вен; различные скелетные аномалии (удлинение и утончение конечностей, деформация грудной клетки, патология позвоночника в виде сколиоза, кифоза, лордоза); патология конечностей (арахнодактилия, гипермобильность суставов, искривление конечностей, плоскостопие); миопия; диффузные абдоминальные боли; дискинезия желчевыводящих путей; тошнота,

рвота, изжога; запор, сменяющийся диареей; ларинго- и бронхоспазм [25; 26; 42; 43; 63; 65; 274; 284].

Следует отметить, что в образовании соединительной ткани важную роль играют макро- и микроэлементы, ведущие из которых – магний, медь и цинк [32]. Они представляют собой кофакторы MMPs, поэтому с недостатком этих микроэлементов последние активизируются, что сопровождается повышенным распадом коллагена, структурно-функциональными изменениями в соединительной ткани и развитием НДСТ, которая в 9 раз увеличивает риск развития первичной дисменореи у девушек. В этой связи многие ученые сходятся во мнении, что в основе возникновения тяжелой формы первичной дисменореи лежит дисплазия соединительной ткани, ассоциированная с врожденным или приобретенным дефицитом внутриклеточного магния. [32; 33; 45; 51; 66; 280; 282].

Содержание магния в биосубстратах крови не всегда отражает его внутриклеточный дефицит в тех или иных тканях организма. Уточнить ситуацию помогает нагрузочный тест магнием, который может проводиться как посредством внутривенного введения сульфата магния, так и посредством однократного перорального приёма определённого количества органических солей магния (300–1000 мг в расчёте на элементный магний). Например, при внутривенном проведении нагрузочного теста пациенту вводят 30 ммоль сернокислого магния (в 0,5 л 5% раствора декстрозы) в течение 8–12 ч, одновременно собирая суточную мочу. Если за сутки после введения сульфата магния с мочой экскретируется менее 50% введённого магния, это указывает на существенное истощение магниевых депо организма, т.е. на скрытый дефицит магния. Оценка состояния пациента по реакции его организма на пробу с нагрузкой магнием является элементом персонализированной медицины, позволяющим достоверно устанавливать наличие скрытого (с точки зрения показателей содержания магния в биосубстратах крови) дефицита магния. Экскреция магния с мочой у здорового взрослого человека составляет примерно 100 мг/сут. Измерения уровней магния в суточной моче предоставляют полезную диагностическую информацию. В

частности наблюдения за когортой 5511 участников 28–75 лет, первоначально без установленной гипертензии (систолическое АД > 140 мм рт. ст., диастолическое АД > 90 мм рт. ст., или назначение антигипертензивных препаратов) проводились в среднем в течение 8 лет. За этот период у 1172 участников зарегистрировано развитие гипертензии. Средняя по когорте экскреция магния составила 3,8 ммоль/сут (95% ДИ 2,9–4,8 ммоль/сут). Повышенная экскреция магния ассоциирована риском гипертензии даже после поправок на возраст, пол, индекс массы тела, курение, потребление алкоголя, семейный анамнез, учёт экскреции с мочой натрия, калия и кальция. Например, увеличение экскреции натрия на каждые 2,72 ммоль/сут было связано с 21% снижением риска гипертензии (относительный риск 0,79, 95% ДИ 0,71–0,88). В ретроспективном обследовании когорты пациентов с уролитиазом была установлена подгруппа пациентов с чрезвычайно низкой экскрецией магния (< 43 мг/сут, n=235), у большинства же пациентов уровни экскреции магния составили 43–246 мг/сут (n=1912) [33; 46; 47; 48; 177; 286; 293]

Лабораторная диагностика дефицита магния также является важным компонентом верификации диагноза недостаточности магния и заключается в определении содержания (концентрации) ионов магния в различных биосубстратах: в цельной крови, эритроцитах, плазме и сыворотке крови, слюне, суточной моче, ногтях и волосах. Наиболее часто используется определение уровней магния в плазме и сыворотке крови.

Хронический дефицит магния способствует развитию разнообразных хронических заболеваний, в том числе нарушает сердечно-сосудистое и репродуктивное здоровье женщин. Анализ был проведен для заболеваний, связанных с «быстрыми» эффектами дефицита магния: «R56.8 Другие и неуточненные судороги» (магний в плазме крови < 0,64 ммоль/л, в эритроцитах < 1,39 ммоль/л), «F43.0 Острая реакция на стресс» (магний в плазме крови < 0,71 ммоль/л, в эритроцитах < 1,92 ммоль/л), «G47.8 Другие нарушения сна» (магний в плазме крови < 0,75 ммоль/л, в эритроцитах < 1,68 ммоль/л) и др. Кроме того, установлена взаимосвязь между дефицитом магния и риском

заболеваний, связанных с нарушениями структуры соединительной ткани: «I34.1 Проплапс митрального клапана» (магний в плазме крови $< 0,71$ ммоль/л, в эритроцитах $< 1,65$ ммоль/л), «I83 Варикозное расширение вен нижних конечностей» (магний в плазме крови $< 0,60$ ммоль/л) и др. Течение этих и других хронических заболеваний может существенно ухудшаться в случае наступления беременности и, в свою очередь, осложнять ее течение. Полученные диагностические правила позволяют выявлять женщин репродуктивного возраста, для которых восполнение дефицита магния является жизненно необходимым.

Сравнительная оценка содержания магния в крови при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани показала, что его количество зависит не только от возраста, пола, но и от наличия в крови кальция, фосфора. Установлено, что возраст и пол не оказывают существенного влияния на содержание магния в крови. При этом уровень кальция и фосфора в крови пациентов с наследственной дисплазией соответствовал допустимым физиологическим колебаниям практически здоровых людей [49; 50; 51; 52; 164; 167; 276; 289].

Магний представляет собой важнейший макроэлемент, универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов. До 53% магния концентрируется в костной ткани, дентине и эмали зубов и около 20% – в тканях с высокой метаболической активностью: мозга, сердца, мышц, почек, печени. Только 10% всего магния в организме человека находится вне клеток. В связи с тем, что в плазме крови содержится не более 1% всего суммарного количества магния в организме, колебания его уровня не всегда отражают реальную картину насыщенности данным элементом. Дефицит магния может приводить к гиперальгезии с задействованием как центральных, так и периферических механизмов. Поэтому между дисменореей и ДСТ имеется тесная взаимосвязь. Так как процесс ДСТ создает предпосылки для формирования структурных и функциональных нарушений систем организма, это приводит к развитию соматических заболеваний и определяет их течение, тяжесть и развитие

осложнений, данную взаимосвязь необходимо учитывать при обследовании девушек с болезненными менструациями. [32;33; 72; 74; 290; 293; 297]

Являясь природным антагонистом кальция, магний дает токолитический эффект. Кроме того, он стимулирует продукцию простациклинов, которые являются мощными вазодилататорами [6]. Гипомагниемия приводит к изменению гемодинамики малого таза в виде гипертензии и вазоконстрикции, а также уменьшению синтеза опиоидных нейропептидов в головном мозге, в результате чего снижается порог болевой чувствительности и развивается состояние хронического стресса, что в свою очередь приводит к симпатикотонии и формирует порочный круг. Изучение гипомагниемии при первичной дисменорее и НДСТ в подростковом возрасте представляется важным еще и потому, что это состояние относится к числу потенциально управляемых [75; 76; 114; 295; 298].

До недавнего времени использование слюны в диагностических целях было затруднено, что объясняется следующим – недостаточно изучен гематосаливарный барьер, низкий уровень определения, сложность обнаружения, не всегда получаемые показатели коррелируют с таковыми в плазме крови, а также отсутствие внимания к методике сбора и хранения проб данного материала до проведения анализа. Эти проблемы были в значительной степени устранены в результате тщательного изучения физиологии слюнных желез, разработки чувствительных методов амплификации, методологии забора и обработки образцов слюны. Последние достижения в диагностике по слюне были обусловлены новыми молекулярными подходами (протеомики, геномики и транскриптомики) и метагеномными анализами [300; 301; 303].

Слюна легко собирается и хранится, идеально подходит для диагностики, так как содержит специфические растворимые биологические маркеры (биомаркеры), имеет осмотическое давление и гидратацию. Возрастает интерес к использованию слюны и других образцов из полости рта для диагностики системных заболеваний и болезней полости рта. Это особенно важно в ряде популяций и при обследовании детей и престарелых, при ограниченном доступе к медицинской помощи в удаленных географических районах, где забор крови

невозможен. Для обоснования концепции о том, что саливарный диагностический тест предпочтительнее по сравнению с инвазивными альтернативами, достаточно напомнить об успешном использовании орального термометра, который полностью заменил своего предшественника, ректальный термометр [210; 211; 307; 312].

Образцы из ротовой полости, используемые для диагностики системных заболеваний, – слюна, десневая жидкость, мазок, зубной налет и испарения из полости рта. Опубликованные данные указывают также на успешное применение саливарных образцов для выявления и прогнозирования восприимчивости к системным заболеваниям. Способность точно оценивать биомаркеры в образцах, полученных из полости рта, зависит от биохимического характера маркеров, определения источника, типа образца и механизма, с помощью которого маркер попадает в ротовую полость. В 2006 г. стали применять слюну для разработки портативных диагностических платформ для быстрого обнаружения и анализа стоматологических биомаркеров – *рос (point-of- care)*.

Наиболее широко используемый вид образца из полости рта – это мазок, при исследовании которого можно получить дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) образца. Это используется многие годы в судебно-медицинских исследованиях, а в последнее время – для анализа одиночных нуклеотидных полиморфизмов мутаций, связанных со специфическими заболеваниями. За счет выделения ДНК из слюны возможно типирование АВО. К.Аki и соавт. показали, что достаточно простой и широко используемый в судебно-медицинской области метод проточной цитометрии может быть полезен для сравнения различий между экспрессией антигенов А и/или В и Н красных кровяных клеток с различным фенотипом и методом PASA для определения генотипа *cisA(2) B(3)* родословной. Образец ДНК может быть взят из различных областей в/на теле человека, а проба слюны удобна для использования: ротовой ершик помещают в стабилизированную для транспортировки среду и отправляют в лабораторию для анализа. Генотипирование лиц с нарушением последовательности ДНК имеет

коммерческий успех, однако его медицинское значение спорно и не отвечает научной точности.

Анализ образцов из полости рта для определения кортизола, эстриола, эстрогена, тестостерона не только является коммерчески более доступным, но и обеспечивает точное обнаружение этих гормонов. Уровень стероидных гормонов (например, сульфатированные стероиды DHEA-S) достоверно определяется в слюне, а титрование отражает его уровень в плазме крови, однако эти показатели не очень точно коррелируют между собой. Данный факт свидетельствует о необходимости качественного сравнения количественного анализа биомаркеров, а для получения количественного результата, например при анализе уровня глюкозы или DHEA-S, необходимо определять соотношение слюна/плазма. G. Лас и соавт. Измеряли уровень дегидроэпиандростерон-сульфата и кортизола в слюне при психопатических расстройствах, связанных с буллингом на работе, у 41 пациента (группа BW) и у 28 психически здоровых людей (группа C). Образцы слюны собирали при пробуждении (7 ч утра), через 30 и 60 мин после пробуждения, а также через каждые 2 ч до 13 ч. У пациентов группы BW концентрация дегидроэпиандростерон-сульфата была более высокой, разницы в уровне кортизола не наблюдали.

Многие молекулы, полученные из слюны или десневой жидкости, используются в качестве диагностических биомаркеров заболеваний полости рта, включая состояния, вызванные грибами (*Candida*), вирусами папилломы человека (ВПЧ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ) и бактериями (несколько видов, участвующих в заболеваниях пародонта и кариесе) [50; 51; 131; 305; 308; 314; 361].

Орофарингеальный кандидоз является одним из наиболее распространенных заболеваний полости рта, чаще всего вызван *Candida Albicans*, изначально был описан как псевдомембранозный, гиперпластический и эритематозный, а хроническое наличие наблюдается также на коже и слизистых оболочках. Недавнее исследование показало, что микрофлора слюны состоит из *Candida* – 75%, *Cladosporium* – 65%, *Aureobasidium* и *Saccharomycetales* – 50%,

Aspergillus – 35%, *Fusarium* – 30% и *Cryptococcus* – 20%. Диагноз орального кандидоза основывается на наличии культуры возбудителя в пробирке или идентификации путем визуализации под микроскопом. На сегодняшний день слюна применяется в основном для выделения возбудителя, о наборах для обнаружения антигена *Candida* уже сообщалось. Экспериментальные попытки были также сделаны для обнаружения слюнных IgA- или IgG-антител к *Candida*, но иммунодиагностика остается недостижимой из-за различия в чувствительности и специфичности различных анализов при обнаружении различных антигенов *Candida* [127; 128; 131; 310; 322].

Распространенными являются заболевания полости рта, вызванные ВПЧ, вирусами простого герпеса типа 1 и 2, ЦМВ, вирусом ветряной оспы (афтозный тип), вирусом герпеса человека 8. Эти вирусы более часто встречаются у пациентов с иммунодефицитом, особенно с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)/синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), не получающих высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Во многих случаях возбудитель вызванного заболевания полости рта был представлен оппортунистической или вторичной инфекцией и считался ранним проявлением СПИДа у пациентов, инфицированных ВИЧ. Частота многих связанных со СПИДом оральных проявлений меняется, но увеличивается в отсутствие ВААРТ, и может свидетельствовать о неадекватном лечении ВААРТ, развитие лекарственной устойчивости или о терапевтической неудаче. Ученые подтвердили, что саливарный тест для выявления антител к ВИЧ так же чувствителен и специфичен, как и анализ крови, что привело к значительному увеличению тестирования на ВИЧ в различных местах, в том числе в отделениях неотложной помощи, в клиниках при заболеваниях, передающихся половым путем, в центрах здоровья населения, в банях, а в последнее время и на установках и инструментах в стоматологических наборах. Возможность точного определения антител к ВИЧ говорит о возможности выявления антител и ко многим другим патогенам. По последним данным литературы, это большое число вирусных и бактериальных патогенов. Стандартный подход к клинической лабораторной диагностике ВИЧ –

это тестирование сыворотки или плазмы крови на иммуноферментном анализаторе и при положительном результате – вестерн-блот. Слюна успешно используется в лабораторной диагностике для выявления ВИЧ-антигена и антител в различных нуклеиновых иммунологических форматах и микрофлюидных диагностических приборах. Используя экспериментальные методики, обнаружили дефензины в слюне, что может быть автоматизировано. Экспериментально обнаружен ВПЧ в образцах слюны с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), и эта методика была также использована для обнаружения различных типов ВПЧ, результаты были обнадеживающие, что говорит о необходимой оптимизации тестирования. Отклонения ДНК при ВЭБ, обнаруженные методом ПЦР, показали в крови и слюне аналогичные результаты у ВИЧ-инфицированных пациентов. Нестимулированная слюна также является надежным методом обнаружения ЦМВ с помощью ПЦР в поддесневых бляшках у больных с хроническим периодонтитом. Образцы слюны были успешно использованы для прямого генотипирования штаммов ЦМВ новым методом ПЦР-полиморфизма длины рестрикционных фрагментов в сочетании с капиллярным электрофорезом фрагментов для генотипирования [127; 128; 131; 262; 316; 317].

Слюна является клинически информативной биологической жидкостью, но необходимо дальнейшее развитие и проверка этих биомаркеров для внедрения в клиническую диагностику с целью оказания помощи в ранней диагностике рака, для оценки рисков и реагирования на терапию. Усовершенствование списка биомаркеров слюны зависит от их стабильности и точности обнаружения, включая чувствительность и воспроизводимость анализов, простоту их выполнения, высокую чувствительность и специфичность, легкое определение количества в клинической лаборатории и экономическую эффективность целостности клинико-диагностических алгоритмов. Тем не менее, эти новые системы обнаружения требуют дальнейшей оптимизации и проверки до внедрения в рутинную клиническую диагностику [130; 132; 263; 320; 322].

В настоящее время патогенетически обоснована терапия НДСТ магнийсодержащими лекарственными препаратами. Восполнение дефицита

магния в организме приводит к снижению активности MMPs и соответственно к уменьшению деградации и ускорению синтеза новых молекул коллагена. Результаты магниевой терапии у детей с НДСТ (главным образом с пролапсом митрального клапана, с аритмическим синдромом на фоне вегетативной дисфункции) показали их высокую эффективность.

Современными учеными проведено исследование электролитного баланса у девочек-подростков пубертатного возраста с проявлениями ДСТ в результате чего выявлено снижение уровня магния, кальция, фосфора неорганического, железа, селена, меди, цинка у детей с проявлениями дисплазии по сравнению с соответствующими показателями электролитного баланса у детей без дисплазии. Установлена достоверная корреляционная зависимость между показателями биоэлементов и уровнем оксипролина в моче у детей с диспластическими изменениями, которая может быть использована в качестве дополнительного критерия диагностики дисэлементозов у детей с проявлениями дисплазии. Гипоэлементоз у детей пубертатного возраста определяет преморбидный фон для развития патологических процессов [17; 96; 98; 99; 172].

Кроме макро- и микроэлементов, в синтезе коллагенов участвуют различные витамины, в первую очередь С и D. В последние годы было признано, что в дополнение к этой классической функции витамин D участвует в процессах регуляции пролиферации и дифференциации клеток, воспалении, иммунном ответе и репарации тканей [43; 165; 173].

В настоящее время внимание детских гинекологов все более привлекает состояние молочных желез (МЖ) и шейки матки (ШМ) у девочек-подростков. Доля девочек с заболеваниями МЖ среди обратившихся за консультативной помощью к детскому гинекологу составляет от 5 до 12% в возрасте 13–18 лет. Высокая частота заболеваний МЖ и ШМ в подростковом возрасте делает актуальным изучение факторов риска развития данной патологии, среди которых могут быть НДСТ, поскольку соединительная ткань является не только структурной основой МЖ и ШМ (базальная мембрана ШМ состоит из коллагена

IV типа), но и источником нейроэндокринных клеток, участвующих в регуляции репродуктивных функций [100;102; 170; 175; 179].

Частота и характер фенотипических и локомоторных проявлений дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков с патологией МЖ и эктопией шейки матки (ЭШМ) составляет от 67,4 до 83,8%. Среди признаков недифференцированной МД преобладают вегетососудистые дисфункции, астенический тип телосложения, неправильный рост зубов, кариес; нарушения со стороны позвоночника; плоскостопие 1–2 степени; гипермобильность суставов; склонность к аллергическим реакциям, простудным заболеваниям; хроническая патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. Вегетативная дисфункция отмечается в 97% случаев наследственных синдромов [28; 182; 183; 190; 324].

Перекрут придатков матки является одним из заболеваний, встречающихся в детском возрасте у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани. Патологический процесс перекрута придатков у детей в большинстве случаев связан с генетически обусловленной неполноценностью соединительной ткани, характеризующейся ее дисплазией. В частности, такими заболеваниями являются наличие паховых, пупочных грыж, а также патология опорно-двигательного аппарата, развитие гинекологической патологии, в частности перекрута придатков, и многие другие. В результате диспластических изменений в тканях связочного аппарата яичники становятся более подвижными и подвергаются перекрутам. В детском возрасте диагностика перекрута придатков достаточно сложна, что связано с многогранностью клинической картины. Лечение детей с данной патологией требует оперативного вмешательства и всестороннего подхода к решению проблемы [1; 187; 325; 331].

В работах многих авторов-клиницистов проводилось изучение проблемы влияния избыточной массы тела и ожирения у девочек-подростков на становление и функционирование менструальной функции. Гормонально-метаболические сдвиги у подростков с отклонениями массы тела в основном изучаются при таких

нарушениях менструальной функции, как олигоменорея и вторичная аменорея [12; 41; 185; 192; 326].

С 1985 г. ожирение рассматривают как хроническое заболевание, которое, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в последние годы принимает масштабы эпидемии. В настоящее время ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения рассматривают в качестве одной из основных причин нарушений функции репродуктивной системы у женщин и отрицательно влияющие на репродуктивный потенциал девочек-подростков [12; 41; 328; 329]. Ожирение не только связано с развитием тяжелой соматической и эндокринной патологии, но и сопряжено с высоким риском нарушений менструального цикла, развитием бесплодия, патологических изменений в яичниках и эндометрии. Взаимосвязь количества жировой ткани и функционирования репродуктивной системы свидетельствует о том, что масса тела является критическим фактором, регулирующим половое развитие. У девочек с ожирением наблюдается более раннее наступление первой менструации, имеется риск преждевременного полового созревания. Ранняя диагностика различных проявлений метаболического синдрома – это своевременная профилактика, предупреждение или отсрочка манифестации грозных осложнений, в том числе и нарушений репродуктивного здоровья [1; 8; 36; 44; 185; 335; 336].

Для дисплазии соединительной ткани характерен высокий уровень функциональных нарушений центральной и вегетативной нервной системы и эмоциональных расстройств. Психоэмоциональный статус девочек при НДСТ при симпатикотонии характеризуется более высокими показателями реактивной и личностной тревожности, которая усугубляет дезадаптацию и неадекватность эмоциональных реакций, в том числе и восприятие боли. Девочки-подростки с НДСТ формируют группу повышенного психологического риска, характеризующуюся сниженной субъективной оценкой собственных возможностей, уровнем претензий, эмоциональной устойчивости и работоспособности, повышенным уровнем тревожности, ранимостью, депрессивностью, конформизмом. Повышение уровня тревожности зависит как от

преморбидной структуры личности пациенток, так и от характера отношения к болезни. Высокая интенсивность тревоги является общей характеристикой эмоционального состояния у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Тревожность является составляющим компонентом и проявлением неврологических нарушений [37;46; 183; 337; 340].

Остеопороз считают одной из актуальных проблем современной медицины. Снижение массы костной ткани и нарушение ее микроархитектоники приводит к уменьшению прочности кости и повышает риск переломов, что влечет за собой тяжелые социальные последствия: рост летальности и числа инвалидов, снижение качества жизни.

Длительное время остеопороз считался заболеванием исключительно старшей возрастной группы, однако в последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что возникновение остеопороза у взрослых неразрывно связано с особенностями формирования и минерализации костного скелета у детей. В детском и подростковом возрасте процессы ремоделирования кости особенно интенсивны. Считается, что в этот возрастной период накапливается 86% генетически детерминированной костной массы (пиковой), гарантирующей прочность и устойчивость скелета к воздействию неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов в дальнейшем. В первые месяцы и годы жизни наряду с быстрым ростом костного скелета происходит многократная перестройка структуры костной ткани – от грубо-волокнистого строения до пластинчатой кости с вторичным гаверсовыми структурами. В период интенсивного анаболического процесса создается белковая основа костной ткани – матрикс или межклеточное вещество. Для этого необходимо нормальное обеспечение ребенка белком, витаминами А, С, группы В [208; 237; 254; 260].

Этот процесс регулируют гормоны щитовидной железы, соматотропный гормон, инсулин, паратиреоидный гормон. Формирование центров кристаллизации гидроксиапатита – основного минерального компонента – осуществляется после образования белкового матрикса кости. В этот момент

решающее значение имеет обеспечение организма кальцием, фосфатом, микроэлементами, витамином D. Интенсивный рост кости с одновременным ее гистологическим созреванием делает костную ткань ребенка чрезвычайно чувствительной к неблагоприятным воздействиям – нарушению питания, двигательного режима, состоянию мышечного тонуса и др. Интенсивный остеогенез и перемоделирование костной ткани у детей сопровождается уменьшением плотности кости с одновременным увеличением гибкости и склонности к деформациям.

Костный обмен у детей первого года жизни составляет до 200%, на втором году жизни – 50–60%, до 7 лет – 30%, после 8 лет – 1% с последующим нарастанием в период пубертатного спурта. При этом во время пубертата нарастает 30–40% пиковой костной массы. Однако исследований, посвященных минерализации кости на разных этапах возрастного развития, крайне мало. По данным различных авторов, частота остеопении у школьников достигает 30–60%. Однако вопрос о том, характеризует ли остеопения естественный процесс формирования кости или является симптомом ортопедической патологии, остается нерешенным [231; 232; 238; 338].

Традиционно выделяют несколько групп факторов риска развития остеопороза. Наиболее весомые для детского возраста – низкая масса тела при рождении, недоношенность, рахит, перенесенный в раннем возрасте, остеопороз и наличие переломов у родителей, критические периоды активного линейного роста. Весомую роль имеют дефицит массы тела, эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипогонадизм, заболевания щитовидной и паращитовидных желез), вредные привычки (курение), низкий уровень потребления кальцийсодержащих продуктов, малоподвижный образ жизни или, наоборот, повышенные физические нагрузки, хронические соматические заболевания, использование ряда лекарственных средств (уменьшение всасываемости кальция и снижение выработки половых гормонов при длительной терапии ГКС, нарушение метаболизма витамина D при использовании антиконвульсантов,

снижение усвояемости кальция при применении антацидов и др.) [92; 245; 246; 341; 343].

Установлено, что генетические факторы определяют вариабельность костной плотности на 75–80%, а остальные (приобретенные факторы) – на 20–25%, но при этом именно они могут существенно влиять и модифицировать генетическую программу остеогенеза.

Метаболизм кости характеризуется двумя противоположными процессами: образование новой костной ткани остеобластами и деградация старой – остеокластами. Масса кости зависит от баланса между резорбцией и образованием кости в данный период времени в зависимости от количества активированных участков ремоделирования. По оценкам, ремоделированию подвергается от 2 до 10% костной ткани в год.

От рождения до примерно 20-летнего возраста костеобразование является частью активного процесса роста, приводящего к достижению пика костной массы. В период юности этот процесс настолько интенсивен, что отложение матрикса может превысить скорость минерализации и привести к юношеской остеопении.

При всех заболеваниях скелета происходят нарушения процессов ремоделирования кости, что сопровождается возникновением отклонений в уровне биохимических маркеров. В диагностике остеопороза используют:

Маркеры резорбции кости:

- продукты деградации коллагена I типа (терминальные телопептиды), дезоксипиридинолин в моче;
- тартрат-резистентная кислая фосфатаза – фермент, секретируемый остеокластами и свидетельствующий о возрастании их активности.

Маркеры формирования кости:

- костный изофермент щелочной фосфатазы и остеокальцин, синтезирующиеся остеобластами;
- система sRANKL-остеопротегерин-TRAIL, регулирующая дифференцировку остеокластов;

- P1NP (N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа); остеопонтин – регулятор дифференцировки остеобластов.

Маркеры гормональной регуляции обмена кальция и фосфора:

- кальцитонин – секрет щитовидной железы, ингибитор активности остеокластов;
- паратгормон (ПТГ) – гормон паращитовидных желез, активатор остеокластов;
- метаболиты витамина D, в частности кальцитриол;
- соматотропный гормон (СТГ);
- инсулиноподобный фактор роста I (ИПФР I).

В последние годы активно используются генетические методы диагностики остеопороза – изучение полиморфизма генов рецепторов витамина D, эстрогена, остеокальцина, гена, кодирующего коллаген I типа, лактозы и др. [128; 130; 350; 351].

Механизмы снижения минеральной плотности кости наиболее изучены у женщин, находящихся в периоде менопаузы. Неоспорима роль дефицита эстрогенов в развитии остеопороза при естественном угасании менструальной функции. Если вторичные остеопорозы составляют менее 15% случаев, то в структуре первичного остеопороза постменопаузальный занимает 85%. В развитых странах первичный остеопороз поражает 25–40% женщин в менопаузальном периоде.

Впервые взаимосвязь между гормональной функцией яичников и остеопорозом была описана более 50 лет назад. Сегодня роль дефицита эстрогенов в развитии постменопаузального остеопороза не вызывает сомнений у большинства авторов. В 1988 году были обнаружены высокоспецифические рецепторы к эстрогенам на остеобластах и остеокластах [270; 345; 347].

Известно, что клетки остеобластов *in vitro* на стимуляцию эстрогенами отвечают продукцией инсулиноподобных факторов роста, стимулирующих гормон роста, и остеокальцина, способствующего формированию костей. Защитный эффект эстрогенов на костную ткань реализуется через активацию

кальцитонина, оказывающего ингибирующее действие на остеокласты, а также через снижение чувствительности рецепторов костной ткани к паратгормону, который оказывает стимулирующий эффект на остеокласты. Связывание эстрогенов с остеобластами усиливает продукцию остеопротегерина, что приводит к увеличению жизни остеобластов и разрушению остеокластов. Эстрогены могут также ингибировать продукцию ИЛ-6, тем самым снижая активность остеокластов, воздействуют и на кальциевый гомеостаз: при снижении уровня эстрогенов повышается уровень сывороточного кальция, что отражает повышенное вымывание его из кости.

Полагают также, что эстрогены оказывают прямое влияние на $1,25(\text{OH})_2$ витамин D, который ответственен за реабсорбцию кальция в почках и абсорбцию его из кишечника. Ремоделирование костной ткани зависит и от других половых стероидов – андрогенов. Их роль не вызывает сомнения: у мужчин костная масса выше, чем у женщин, у лиц мужского пола реже и позже развивается остеопороз. Эффект андрогенов на костную ткань оказывается как при прямой стимуляции остеобластов, так и путем метаболической конверсии в эстрогены.

При большом количестве исследований, касающихся женщин в периоде менопаузы, частота остеопении и остеопороза среди девочек пре- и пубертатного периода изучена мало.

Целью исследования было изучение распространенности остеопении у девочек-подростков, выявление факторов риска развития остеопороза. Обследованы 632 девочки, учащиеся 5–11 классов школ г. Казани в возрасте 10–17 лет. Отдельную группу наблюдения составили 70 девочек, находящиеся на момент проведения исследования в соматическом стационаре по поводу хронических заболеваний[4; 5; 44; 46; 255].

Оценка минеральной плотности костной ткани проводилась методом биэнергетической рентгеновской остеоденситометрии (DTX-200) с измерением содержания минерала в кости (BMC), минеральной костной плотности (BMD) и Z-критерия, выраженного в единицах стандартного отклонения от норматива (SD). В соответствии с критериями ВОЗ, нормальная минеральная плотность у

детей соответствует $Z\text{-score} > -1 \text{ SD}$, остеопения определяется при $Z\text{-score}$ от -1 SD до $-2,5 \text{ SD}$, остеопороз – при значениях $Z\text{-score} < -2,5 \text{ SD}$. Гармоничность физического развития определялась по центильным таблицам [34; 37; 348].

Для выявления факторов риска развития остеопении проводилось анкетирование пациентов. В анкете подробно освещались семейный, материнский и перинатальный анамнез, развитие ребенка в критические периоды, становление пубертата, образ жизни (физическая активность, вредные привычки и др.).

Установлено, что частота остеопении у девочек-подростков составляет 32,22%, остеопороза – 1,75 %. Дефицит содержания минеральных веществ кости у девочек выявлен в 19,4–62,5% случаев с наибольшими отклонениями $Z\text{-критерия}$ в возрастных группах 12 и 14 лет, а также старше 16 лет.

Отмечается зависимость ($p < 0,05$) показателей от уровня физического развития, пола и возраста [46; 255].

При анализе полученных данных установлено, что одним из основных факторов риска развития остеопении и остеопороза у девочек являлся дефицит массы тела. Так, дефицит массы тела выявляется у 27,5% школьниц всех возрастных групп.

С увеличением возраста дефицит массы тела регистрировался все реже: наибольший процент в группе 11-летних девочек-подростков – 53,8%, наименьший в возрасте 15–17 лет – 13,5%. Установлено, что остеопения среди девочек, имеющих дефицит массы встречалась в 1,6–2,6 раз чаще, чем среди девочек, имеющих нормальные показатели физического развития.

Пик дефицита минерала кости у девочек обеих групп приходился на возраст 12, 14 и 16–17 лет. Гораздо реже регистрировался избыток массы тела. Случаи остеопении при этом практически не встречаются [253].

Изменения в содержании минерала костной ткани можно объяснить отставанием в накоплении минерала кости в период интенсивного линейного роста девочек, определенной стабилизацией в период развернутого пубертата, а в старшем возрасте – влиянием других факторов риска развития остеопении, в частности изменением диетических привычек, образа жизни, высокой

распространенности курения. Так, уровень потребления кальция с молочными продуктами в возрасте 10–12 лет, по данным анкетирования, составляет в среднем 600 мг (при норме в РФ 1000–1200 мг), в возрасте 13–15 лет – 680 мг (норма 1200 мг), 16–17 лет – 430 мг. Уровень физической нагрузки, по нашим данным, с возрастом значительно уменьшается.

Установлено, что частота остеопении среди девочек, находившихся в соматическом стационаре, составляет 27,14%, частота остеопороза – 2,9%. В группе пациенток, страдающих патологией ЖКТ дефицит минерала костной ткани выявляется в 18,5% случаев, в 7% случаев среди девочек с неинфекционными заболеваниями мочевой системы и в 14,7% случаев у пациенток с хроническим пиелонефритом [4; 28;30].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой распространенности дефицита минералов кости среди девочек-подростков. Чрезвычайно важно достаточное потребление кальция с раннего возраста, обеспечение солями кальция в критические периоды роста, активный образ жизни, адекватная физическая нагрузка, отказ от вредных привычек, своевременное выявление и лечение соматических заболеваний. Профилактика остеопенических осложнений в детском и подростковом возрасте – эффективный подход к проблеме остеопороза в целом.

Существует большое количество публикаций, указывающих на снижение минеральной плотности костной ткани при остеопорозе, механизм реализации которой связан с активацией провоспалительных механизмов в костной ткани и других органах. Влияние провоспалительных механизмов при вторичном остеопорозе реализуется через изменение костного метаболизма, систему RANK / RANKL / OPG и ее связь с провоспалительными цитокинами. Молекула RANKL (Receptor Activator of NF- kappaB Ligand; также известный как OPGL, TRANCE, ODF и TNFSF11) и её рецептор RANK (TNFRSF11A) – ключевые регуляторы ремоделирования костной ткани, играют важную роль в развитии и активации остеокластов. RANKL вызывает дифференцировку предшественников остеокластов и стимулирует резорбтивную функцию зрелого остеокласта. Клетки

предшественники остеокластов (миеломоноцитарная линия) под влиянием макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) и активатора рецептора NFκB лиганд (RANKL) подвергаются дифференцировке. Рецептор активатора ядерного фактора (NF-κappaB) лиганд (RANKL), его клеточный рецептор, рецептор активатора NF-κappaB (RANK), и связывающая зона рецептора остеопротегерина-OPG образуют определенную систему цитокиновой регуляции процессов костеобразования. Hofbauer L.C., Neufelder A.E., показали, что RANKL синтезируемый линией остеобластов и активированными Т-лимфоцитами является значимым медиатором для формирования остеокластов, их слияния, активации и выживания, способствующие резорбции кости и потере костной массы. RANKL активирует специфический рецептор – RANK, расположенный на остеокластах и дендритных клетках. Сигнальный каскад RANK/RANKL включает в себя стимуляцию c-Jun, NF-κappaB и серин / треонин киназный PKB/ Akt путь. Эффекты RANKL противодействует OPG, который действует в качестве нейтрализующего растворимого рецептора. Активность и выработка RANKL и OPG регулируются различными гормонами (глюкокортикоиды, витамин D, эстрогены), цитокинами (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 1, 4, 6, 11, и 17), и мезенхимальными транскрипционными факторами (такими как, как cbfa-1, пероксисомный активирующий пролиферацию рецептор гамма). Нарушения в работе системы RANKL / OPG как правило вовлечены в патогенез остеопороза, ревматоидного артрита, болезни Педжета, периодонтита, доброкачественных и злокачественных новообразований костной ткани, метастазов в кости, и гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях. RANKL и OPG также являются важными регуляторами формирования сосудов и сосудистой патологии, что указывает на важную роль этой системы в процессах внескелетного метаболизма кальция [6; 43; 46].

Созревание предшественников остеокластов и активации зрелых остеокластов стимулируется несколькими факторами: активированные Т-лимфоциты (Т-клетки) вырабатывают вещества, которые стимулируют созревание остеокластов, таких как лиганд активатора рецептора NFκB (RANKL),

фактор некроза опухоли (TNF) и других интерлейкинов (IL). Процесс перестройки костной ткани начинается с активации гемопоэтической стволовой клетки, которая в результате сложных взаимодействий с клетками остеобластического ряда становится остеокластом. Остеобласты продуцируют RANKL, лиганд для рецептора активатора NF-κB на гемопоэтических клетках, который активирует дифференцирование остеокластов и поддерживает их функцию. Остеобласты также продуцируют OPG, который блокирует RANKL/RANK взаимодействие. Костные клетки экспрессируют мембран-связанную форму RANKL и, таким образом, должен произойти физический контакт с предшественником остеокласта для активации RANK. RANKL могут продуцировать активированные Т-лимфоциты. OPG вырабатывают не только остеобласты, но также эндотелиальные клетки, клетки гладкомышечной мускулатуры сосудов, экспрессия RANK обнаружена, помимо поверхности остеокластов, на дендритных клетках [4; 6; 30; 98].

Активированные Т-лимфоциты производят IL-1 и другие прорезорбтивные цитокины, включая IL-6, IL-11, IL-15 и IL-17, каждый из которых может стимулировать выработку RANKL. Т-лимфоциты, которые производят IL-17, известные как Th17 клетки, вырабатывают TNF-α, IL-6 и MCSF. Распространение и выживания клеток Th17 регулируется IL-23. Важность IL-17 и IL-23 весьма высока при ревматоидном артрите и других воспалительных заболеваниях. Таким образом, клетки Th17 выполняют функции иммуномодуляторов деятельности остеокластов. TNF-альфа повышает остеокластогенный потенциал клеток-предшественников остеокластов через индукцию экспрессии парных Ig-подобных рецепторов (PIR-A), костимулятора активатора рецептора NF-κB. При этом Т-лимфоциты (Т-клеток) активируют формированию остеокластов непосредственно через выработку IL-7 и RANKL и других провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-17), которые в свою очередь способствуют выработке остеобластами и фибробластами белка RANKL, что также стимулирует образование остеокластов. Стимуляция остеокластов является результатом сочетанного дефицита гамма субъединицы Fc рецепторов и DNAX активации белка 12 (DAP12). В дополнение

к активатору рецептора NF- κ B (RANK), рецептор для RANK лиганд (RANKL), Ig-подобных рецепторов, FcR гамма и DAP12 были признаны в качестве основных рецепторов остеокластогенеза. Ig-подобные рецепторы были широко изучены в естественных киллерах и миелоидных клетках, а также в В-клетках. Повышение уровня провоспалительных цитокинов приводит к активации перехода моноцитов в остеокласты опосредованно через активацию различных механизмов дифференцировки. Известно, что TNF вырабатывается преимущественно активированными макрофагами и Т-клетками в ответ на инфекционную или иную антигенную инвазию, при этом TNF, посредством рецептора TNFR1 активирует факторы транскрипции NF- κ B и AP-1 соответствующих иммуномодуляторных и противовоспалительных генов, а также индуцирует апоптоз в отдельных типах клеток [4; 6].

Таким образом, семья, в которой имеются лица с дисплазией соединительной ткани, должна наблюдаться семейным врачом. Задачей семейного врача является обучение пациента, направленное на коррекцию и предотвращение дальнейшего прогрессирования имеющихся проявлений заболевания.

1.3. Лечение и профилактика «соединительнотканной болезни» у девочек-подростков

Основными направлениями лечения пациентов с ДСТ являются: консультирование; подбор адекватного режима дня и двигательной активности; рациональная диетотерапия; восстановительное лечение; лечебная физкультура, лечебный массаж, физиотерапия; психотерапия; метаболическая медикаментозная терапия; лечение выявленных синдромов [3; 4; 5; 6; 28]. С клинической и прогностической точек зрения группа пациентов с ДСТ неоднородна, что требует дифференцированного подхода к реализации лечебно-профилактических технологий.

Предложены программы восстановительного лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани «Дисплазия соединительной ткани: особенности амбулаторного ведения пациентов в различных возрастных периодах». В основу программы положена концепция, которая предполагает, что семья, в которой имеются лица с дисплазией соединительной ткани, должна наблюдаться семейным врачом. Осуществляет их курацию и на основе генеалогического анамнеза выясняет все проблемы членов семьи, проводит профилактическую работу по предотвращению прогнозируемых признаков дисплазии соединительной ткани у членов семьи. Реабилитационные мероприятия у лиц с дисплазией соединительной ткани с возрастом увеличивается. Присоединение ассоциированной патологии приводит к значительному снижению качества жизни с возрастом. Поэтому задачей семейного врача является обучение пациента, направленное на коррекцию и предотвращение дальнейшего прогрессирования имеющихся проявлений заболевания [28; 30; 43; 45; 256; 259].

Своевременное выделение группы высокого риска среди девочек-подростков с НМЦ на фоне дисплазии соединительной ткани, прогнозирование возникновения акушерских осложнений, начиная с пубертатного периода, путем заблаговременной диспансеризации, профилактики и является важным звеном поэтапной подготовки к материнству.

К лечению заболеваний органов репродуктивной системы у девушек-подростков необходимо подходить с позиции «соединительнотканной болезни». Подростковый период, сопровождающийся активизацией гормональной функции репродуктивной системы, характеризуется усиленным влиянием половых гормонов, метаболизмом коллагена. Тестостерон и эстрадиол оказывают протективное воздействие, 17-гидроксипрогестерон усиливает распад коллагена [72]. Механизмы нарушений процессов коллагенообразования у подростков с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани отражают, в первую очередь, недостаточное влияние половых гормонов. 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. Значительную роль в терапии играют препараты магния. Дело в том, что ионы магния входят в состав основного вещества соединительной ткани и участвуют в регуляции ее метаболизма. Считается, что при ДСТ нарушается коллагенообразование, так как имеется дефицит магния, а фибробласты в условиях такого дисбаланса магния утрачивают способность эффективно продуцировать коллагеновые волокна. Среди микроэлементов магний, медь и марганец особенно важны для поддержания физиологического метаболизма соединительной ткани [259; 263; 267]. Ряд исследователей рекомендуют прием препаратов, стимулирующих образование коллагена, стабилизирующих минеральный обмен и корректирующих синтез гликозаминогликанов. Для стимуляции образования коллагена назначают витамины (витамин В₁, В₂, В₆, С, Р, Е) и такие вещества как окись цинка, сульфат цинка, сульфат меди, цитрат магния, кальцитринин, хлорид карнитина, солкосерил. Стабилизировать обмен минералов позволяют альфакальцидол, остеогенон, эргокальциферол, оксидевит. Для синтеза гликозаминогликанов назначают хондрокид, румалон, структум, хондроитинсульфат. Также требуется скорректировать уровень аминокислот в крови, для этого применяются такие препараты как глицин, метионин, глутаминовая кислота, ретаболил [202; 213; 215].

Особое место в показателях здоровья детей и подростков является состояние опорно-двигательного аппарата. Изучение патологии костной системы при ДСТ в возрастном аспекте позволяет выработать дифференцированные подходы к своевременной диагностике и определению алгоритмов рациональной коррекции анатомо-функциональных нарушений. Хирургическая патология детей и подростков на фоне ДСТ остается актуальной проблемой в педиатрии и детской хирургии. Появляются работы, доказывающие роль ДСТ в формировании хирургической патологии. В работе В. Н. Карташева разработаны новые подходы в хирургической коррекции нарушений опорно-двигательного аппарата у детей с

ДСТ. Создан комплекс программ по охране здоровья детей с хирургическими заболеваниями костно-мышечной и репродуктивной систем [208].

Медицинская реабилитация патологии дегенеративно-дистрофического характера, включает [44]: аппаратную физиотерапию, бальнеолечение, массаж. Изменения опорно-двигательного аппарата в виде гипермобильности суставов, вертеброгенного или торакодифрагмального синдрома на фоне снижения митотической активности синовиоцитов, белкового синтеза и угнетения пролиферативных процессов в синовиальной среде суставов [214] у пациенток с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани могут успешно купироваться применением радонотерапии. Кроме того, механотерапия, вытяжение, элементы мануальной терапии, рефлексотерапия, улучшающие двигательную функцию мышц и околоуставных мягких тканей, способствуют сохранению функциональных возможностей таких пациенток [182].

Помощь подростку в рациональном выборе сферы деятельности, определение его профессиональной пригодности к выбранной профессии один из путей сохранения и укрепления здоровья, гармоничного развития личности. В ряде исследований рассмотрены современные аспекты проведения врачебной профессиональной консультации с гигиенических и медико-физиологических позиций. При профилактических осмотрах и анкетировании девочек-подростков, учащихся начального и среднего образования учреждений профессионального образования выявлено, что у девочек-подростков преобладает патология опорно-двигательного аппарата, высокая частота нарушения осанки, миопии, диффузного нетоксического зоба, гипоталамического синдрома. Среди репродуктивных нарушений менструальной функции, в подавляющем большинстве преобладает дисменорея и циклическая масталгия. Образ жизни девочек характеризуется приверженностью к продуктам fast-food, гиподинамией. При анкетировании установлено, что девушки жалуются на циклические и постоянные масталгии. Соответственно у этих девушек, прошедших маммологическое обследование, диагностирована дисплазия молочных желез. Дисменорея является частым клиническим маркером мастопатии [183; 187].

Также были проведены исследования по оценке состояния здоровья подростков с учетом сочетанной патологии и факторов риска на основе типологической классификации. По результатам профилактических осмотров бригадой специалистов, лабораторных и инструментальных исследований, в зависимости от состояния здоровья дети могут быть отнесены к следующим группам здоровья:

I – здоровые дети, с нормальными показателями физического и психического развития, не имеющие анатомических дефектов, функциональных и морфофункциональных отклонений;

II – дети, у которых отсутствуют хронические заболевания, но имеются некоторые функциональные и морфофункциональные отклонения, последствия травм и операций с сохраненной функцией, длительно и/или часто болеющие острыми респираторными заболеваниями. В раннем возрасте предлагается выделить 2 подгруппы II А («угрожаемые») и II Б (группа «риска»);

III – дети, страдающие хроническими заболеваниями в стадии ремиссии в состоянии компенсации, с сохраненными функциональными возможностями, при отсутствии осложнений;

IV – дети, страдающие хроническими заболеваниями в состоянии субкомпенсации, в активной фазе и неполной ремиссии;

V – дети, страдающие тяжелыми хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, наличии тяжелых инвалидизирующих осложнений.

Данная классификация групп здоровья детей позволяет дифференцировано подходить к занятиям физкультурой, профориентации, отборе на стационарно-курортное лечение, подготовке девушек к материнству, а юношей – к военной службе. В обследованной популяции девочек и мальчиков преобладают лица с хроническим мономорбидным и биморбидным статусом здоровья. Преобладающей патологией была дисплазия соединительной ткани [192].

В 2015 году на X национальном конгрессе терапевтов группой специалистов разработаны «Национальные рекомендации Российского научного

медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани». В рекомендациях отражены основные принципы диагностики и ведения пациентов с ДСТ. Отражены современные подходы к немедикаментозному и медикаментозному лечению пациентов с ДСТ, в том числе девочек-подростков; приведены алгоритмы действий врача при диагностике определенного синдрома ДСТ, схемы беседы с пациентом, описания комплексов лечебной физкультуры, выбора профессии и т. д.

Предложены схемы лечения при нарушениях функции репродуктивной системы при ДСТ. Лечение осуществляется с учетом нормализации метаболизма коллагена, параметров гормонов и функционирования репродуктивных органов, молочных, щитовидной желёз, системы гемостаза, восполнения дефицита макро- и микронутриентов крови, элиминации бактериально-вирусных возбудителей с контролем обсеменённости 1 раз в 6 месяцев и восстановлением биотопа [76].

Лечение ДСТ является комплексным и состоит не только в медикаментозной терапии, но и в соблюдении диеты и проведении физиотерапевтических процедурах. Немедикаментозная терапия также включает в себя психотерапию, ЛФК и правильный режим дня. Важным пунктом лечения дисплазии является регулярная лечебная физкультура. Комплекс упражнений должен подобрать врач ЛФК. Также полезна умеренная физическая нагрузка (ходьба, лыжи, плавание, бадминтон), но не в коем случае не профессиональный спорт и не профессиональные танцы. Они могут лишь усугубить состояние, поскольку дают чрезмерную нагрузку. Также запрещены силовые нагрузки – штанга, бокс, подъем тяжестей более 3 кг, длительные походы. Избегайте травм и инфекционных заболеваний, поскольку при дисплазии они могут протекать в более тяжелой форме. При плоскостопии нужно сходить к ортопеду и подобрать специальные стельки. Если гипермобильность суставов сопровождается болями в суставах, то следует носить ортезы (бандажи, наколенники, налокотники) [122; 192].

Другими рекомендуемыми процедурами являются курсы массажа шейно-воротниковой области по 15–20 сеансов, УФО, бальнеотерапия, хвойные ванны.

Не лишним будет посещение психотерапевта, из-за особенностей эмоционального состояния больных с ДСТ. Важно соблюдать правильный режим дня, спать не менее 8 часов, по утрам принимать душ и делать гимнастику [123; 220].

Диета при дисплазии включает в себя употребление продуктов, содержащих большое количество белков (рыба, мясо, морепродукты, орехи, фасоль, соя) и магния. Полезны заливные блюда и холодцы, бульоны, твердые сыры. Можно употреблять специальные биодобавки, аминокислотные комплексы. Магний необходим для нормального строения соединительной ткани [124; 222].

В современных условиях экологического неблагополучия недостаточное потребление микронутриентов, воздействие на организм, особенно растущий, гипоксии различного генеза формируют высокий риск нарушений развития и повышенной заболеваемости у детей. В последние десятилетия особое внимание клиницистов уделяется проблеме дефицита Mg и его роли в формировании различных патологических состояний. Среди электролитов, присутствующих в организме человека, Mg занимает четвертое место после Ca, Na и K по содержанию в сыворотке крови, а по содержанию внутри клетки – второе место после K. Mg является естественным физиологическим антагонистом ионов Ca, конкурирующим с ними не только в структуре клеточной мембраны, но и на всех уровнях внутриклеточной системы.

Нарушение Ca/Mg-соотношения при недостатке Mg приводит к увеличению активности металлопротеиназ, способствующих деградации коллагена со снижением его синтеза [217].

Таким образом, активное участие Mg практически во всех физиологических процессах должно обеспечиваться достаточным поступлением в организм этого микроэлемента. По данным института питания РАМН, потребность в Mg для взрослых составляет 350–400 мг, для мужчин и 300 мг для женщин. Потребность в Mg у детей от рождения и до полового созревания составляет 10–30 мг/кг/сут, позже – 6 мг/кг/сут.

Любой дисбаланс в системе СТ вследствие нарушения процессов ремоделирования коллагена, связанный с изменением активности

металлопротеиназ вследствие дефицита Mg, дефекты в структурных генах протеогликанов, коллагенов, эластинов, аномалии в посттрансляционных модификациях нитей коллагена могут привести к развитию ДСТ.

Причиной дефицита Mg в рационе современного человека являются, с одной стороны, интенсивное земледелие, приводящее к обеднению почв; загрязняющие агенты (удобрения, химические активаторы роста растений, промышленные отходы, тяжелые металлы, пестициды), с другой, – особенности обработки продуктов питания, так как рафинированная пища, приготовление ее по системе «фаст-фуд» приводят к потере 70–80% Mg.

Установлено, что употребление кока-колы, сладостей, большого количества кофеина, шоколада, использование красителей в пище ведет практически к немедленному выделению Mg с мочой, что вызывает расторможенность, синдром гиперактивности у детей.

В последние десятилетия отмечается увеличение частоты выявления врожденных пороков развития и наследственных заболеваний у детей, а также различных вариантов дисплазии соединительной ткани, что, по данным некоторых авторов, обусловлено дефицитом Mg [44].

Принципами лечения детей с ДСТ является применение немедикаментозных и медикаментозных методов. К немедикаментозным методам терапии относятся соблюдение режима дня, занятия физкультурой и спортом при отсутствии противопоказаний. Предпочтение отдается плаванию, снимающему статическую нагрузку на позвоночник, рекомендуются ходьба на лыжах, велосипед, туризм, бадминтон, настольный теннис. Систематическая физическая нагрузка повышает адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы. Больным показан сегментарный массаж позвоночника и шейно-воротниковой зоны, занятия с психотерапевтом, так как у большинства из них отмечаются жалобы вегетативного характера, склонность к аффективным состояниям. Диетотерапия назначается больным после обследования у гастроэнтеролога. Им рекомендуется богатая белком пища (мясо, рыба, морепродукты, бобовые, орехи), крепкие бульоны как источник хондроитинсульфатов. Детям с чрезмерно

высоким ростом уже с раннего возраста рекомендуются продукты питания, богатые полиненасыщенными жирными кислотами (растительное масло: соевое, хлопковое, семена и масло подсолнечника, сало, свиной жир и др.), а также препараты с повышенным содержанием полиненасыщенных жирных кислот класса омега, оказывающих тормозящий эффект на секрецию соматотропного гормона [29; 40].

Показаны продукты, содержащие витамины группы В – В₁, В₂, В₃, В₆, нормализующие белковый обмен. Значительное количество витаминов данной группы содержится в дрожжах, зародышах и оболочках пшеницы, овса, гречихи, горохе, а также хлебе, изготовленном из муки грубого помола, печени, почках.

Чрезвычайно важны продукты питания, обогащенные витаминами С (свежий шиповник, красный перец, черная смородина, брюссельская капуста, белые грибы, цитрусовые и др.) и Е (облепиха, шпинат, петрушка, лук порей, рябина черноплодная, персики и др.), необходимые для осуществления нормального синтеза коллагена и обладающие антиоксидантной активностью [46; 261].

По данным различных авторов, у подавляющего большинства детей с ДСТ имеет место снижение уровня большинства макро- и микроэлементов и особенно Mg. Mg содержится в хлорофилле, который является зеленым фотосинтетическим пигментом, содержащимся в большинстве растений, в морских и сине-зеленых водорослях. Хлорофилл также содержится в зеленых овощах, например, в шпинате и брокколи. Некоторые орехи, семена, бобовые (горох, фасоль и др.) и все необработанные злаки также являются хорошими источниками Mg. Mg также содержится в ростках пшеницы и в отрубях, но в переработанном зерне (т.е. в белой муке) содержание Mg резко снижается [46; 208; 260].

Важный момент диетотерапии – соблюдение в пищевом рационе оптимальных соотношений между Са и Р (1:1,5), а также Са и Mg (1:0,5), которое, как правило, у больных с ДСТ нарушено. Несбалансированное питание может стать причиной отрицательного баланса Са и Mg в организме и привести к еще более выраженному расстройству метаболизма. Усвоению Са способствует

присутствие в пище лактозы, белков, лимонной кислоты. Препятствуют данному процессу фитиновая кислота, которая содержится в злаковых культурах, а также щавелевая кислота, фосфаты и различные жиры [184].

К медикаментозным методам следует отнести препараты, позволяющие стимулировать коллагенообразование. Это прежде всего аскорбиновая кислота, препараты мукополисахаридной природы (хондроитинсульфат), витамины группы В (В₁, В₂, В₃, В₆) и микроэлементы (медь, цинк, Mg).

Существует ряд препаратов, специально разработанных для коррекции магниевого дефицита. Препаратами выбора для лечения хронического дефицита Mg и профилактики ДСТ являются лекарственные формы для приема внутрь. При этом органические соли Mg не только значительно лучше усваиваются, но и легче переносятся больными, реже дают побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта. Лечение будет эффективнее, если вводить одновременно и Mg, и магнезиофиксатор – витамины группы В (В₆ или В₁); глицин, оротовую кислоту [181; 225].

Витамин В₁ в физиологических дозах 1–1,5 мг/сут улучшает метаболизм Mg. Магнезиофиксатор пиридоксин (витамин В₆) улучшает биодоступность Mg: Mg образует комплексы с витамином, которые всасываются лучше, чем сам Mg. Витамин В₆ способствует проникновению Mg в клетки и его сохранению внутри клеток. Кроме того, дефициты витамина В₆ и Mg часто сочетаются друг с другом, дефицит витамина В₆ сопровождается клиническими симптомами, которые часто наблюдаются при недостаточности Mg. Немаловажным является и то, что в отличие, например, от оротовой кислоты, витамин В₆ транспортирует не один атом Mg, а образует биokoординационную связь сразу с 4 атомами Mg, что улучшает его биодоступность. В комплексе с Mg пиридоксин значительно лучше проникает через липидный слой мембраны любых клеток [184; 230].

Существует несколько хорошо всасывающихся в кишечнике галеновых форм, выпущенных в виде препаратов: магния цитрат, магния глюконат, магния оротат, магния тиосульфат, магния лактат (в составе препарата Магне В₆ в

таблетках) и магния пидолат (в составе препарата Магне В₆ в форме раствора для питья) [192; 195].

Содержание элементного Mg в лекарственных формах неодинаково. Например, магния глюконат (табл. 0,5 г) содержит 27 мг; магния цитрат (табл. шипучие 0,15 г) – 24,3 мг; магния оротат (табл. 0,5 г) – 32,8 мг; магния тиосульфат (табл. 0,5 г) – 49,7 мг; магния лактат (в составе препарата Магне В₆ в табл. 470 мг) – 48 мг.

Максимальное содержание элементарного Mg в ампульной форме Магне В₆ – 100 мг.

Максимальный лечебный эффект коррекции дефицита Mg достигается при использовании потенцированных органических форм Mg внутрь: Магне В₆ (таблетированная и питьевая формы), Магнерот, магния цитрат, магния глицинат и др. Наибольшее число доказательных исследований в области применения магниевых препаратов в нефрологии (профилактика оксалатурии и формирования оксалатных камней) принадлежит Магне В₆ (магния лактат с пиридоксином), комбинации магния оксида в комплексе с пиридоксином, магнию цитрату в комплексе с пиридоксином.

Таким образом, вследствие широкого распространения дефицита Mg, который является одной из причин развития недифференцированной ДСТ, проявляющейся патологией различных органов и систем, необходимо проводить коррекцию магниевых дефицита. Прием препаратов Mg способствует улучшению синтеза коллагена, что прекращает прогрессирование ПМК, способствует профилактике внекардиальных проявлений недифференцированной ДСТ.

Таким образом, результаты исследований, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе, указывают на высокую частоту, многообразие механизмов патогенеза и клинических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани. НДСТ остается недостаточно изученной проблемой, что обусловлено ее клинической гетерогенностью, отсутствием единой терминологии, общепринятых критериев диагностики и оценки степени

тяжести. Доказана общность механизмов формирования множественных проявлений НДСТ на все звенья репродуктивной системы, но не выявлены специфические симптомы, которые патогномоничны для них.

На сегодняшний день отсутствует комплексный подход, обеспечивающий сохранение репродуктивного потенциала девочек-подростков с НДСТ. Его основными этапами должны стать: раннее выявление НДСТ и связанных с ней нарушений репродуктивного здоровья, что позволит своевременно выявлять и корректировать различные нарушения репродуктивной функции при данной патологии. Проведение ранней диагностики, лечения, профилактики и оптимизация тактики ведения подростков с НМЦ на фоне НДСТ позволит реально улучшить качество жизни и предотвратить последующие репродуктивные потери у данной категории пациенток.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методологический поход

Работа выполнялась на протяжении 2014–2019 годов на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО, а также в Научно-исследовательском институте репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Данная работа соответствует всем этическим требованиям, установленным к научным работам, о чем свидетельствует заключение комиссии по вопросам биоэтики Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики. 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 Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства (генеральный директор – член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н, профессор Чайка В.К.), Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи (директор – к.м.н., Золото Е.В.), Центральной научно-исследовательской лаборатории Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (к.хим.н., доцент Хомутов Е. В.)

Для достижения поставленной цели и решения задач была разработана программа исследований, которая предусматривала этапность выполнения работы (Рисунок 1).

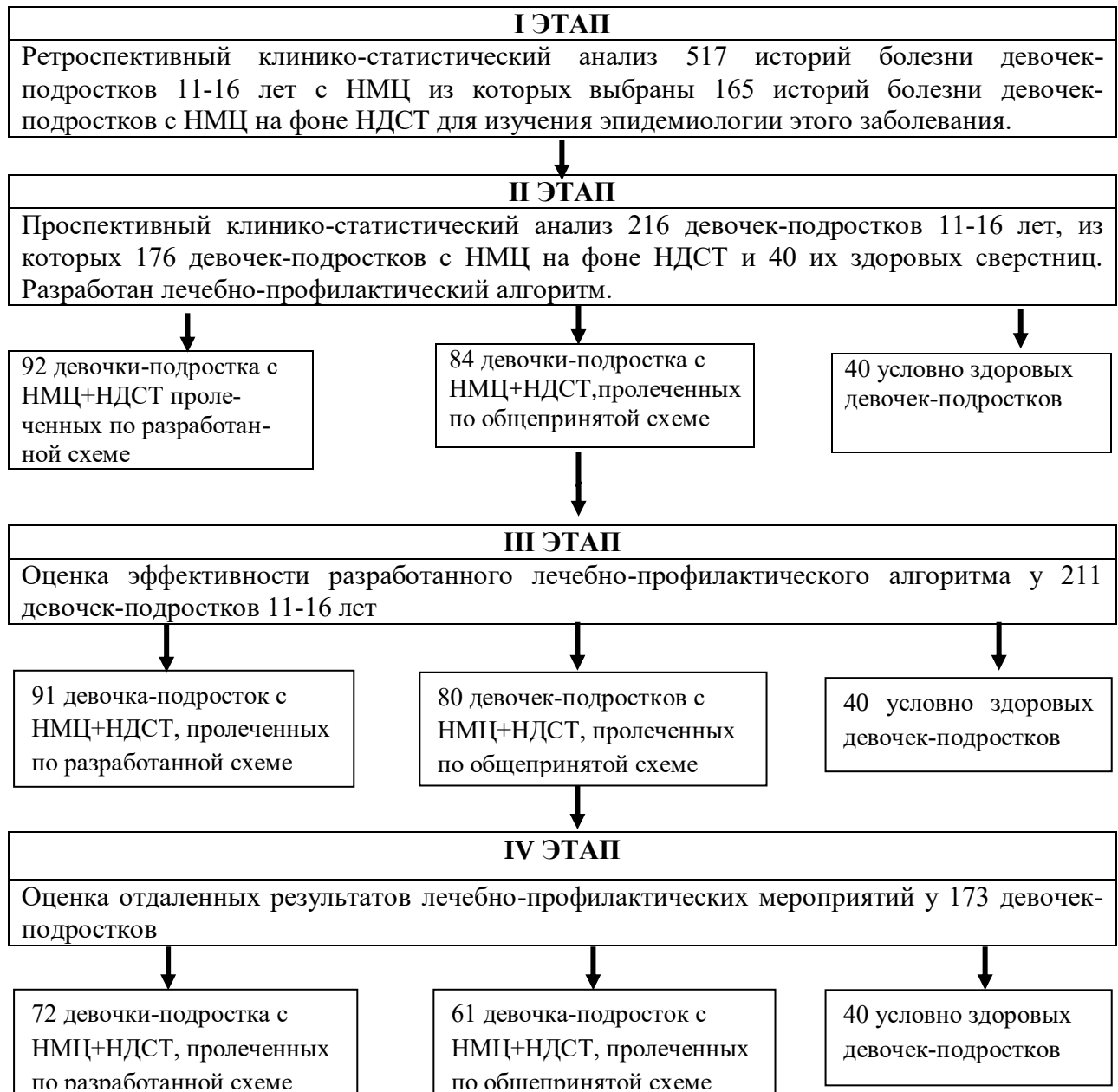


Рисунок 1 – Этапы обследования

На первом этапе был проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 517 историй болезни девочек-подростков 11–17 лет с нарушением менструального цикла из которых выбраны 165 историй болезни девочек-подростков с НМЦ и недифференцированной дисплазией соединительной ткани для изучения эпидемиологии этого заболевания. Контрольную группу составили 40 условно здоровых девочек-подростков того же возраста.

Ретроспективный анализ показал, что 63,6% девочек-подростков родились от повторной беременности. Преждевременные роды были у 58 (35,2%) матерей в

сроке 35-36 недель. Во время беременности 37 (22,4%) матерей перенесли ОРВИ, обострение экстрагенитальной патологии было у 75 (45,5%). У матерей диагностировано по 1-3 симптома НДСТ (кариес (3,0%), плоскостопие (4,2%), заболевания ЖКТ (9,1%), сердечно-сосудистые заболевания (6,7%)). Девочки-подростки родились с малой массой – 47 (28,5%), 85 (51,5%) девочек-подростков перенесли ОРВИ, у всех обследованных девочек-подростков были нарушения менструального цикла.

На втором этапе проведен проспективный клинико-лабораторный анализ 216 девочек-подростков 11–16 лет с НМЦ и НДСТ. Обследование показало, что 69,6% девочек-подростков основной группы родились от повторной беременности. Угроза прерывания беременности была у 52 (56,5%) матерей в сроке 14-18 недель и у 27 (29,3%) матерей в сроке 29-30 недель. От преждевременных родов родились 38 (41,3%) девочек-подростков основной группы. У обследуемых девочек-подростков диагностировано по 3-5 признаков НДСТ. Среди малых признаков НДСТ чаще встречались выпадение зубов, кариес (56,5%), астенический тип телосложения, дефицит массы тела (38,0%), склонность к синякам, повышенная кровоточивость (25,0%), ВСД (16,3%). Среди больших признаков НДСТ у девочек-подростков преобладали сколиоз (67,4%), заболевания ЖКТ (55,4%), деформация грудной клетки (33,7%), плоскостопие (27,2%). НМЦ были почти у всех обследованных девочек-подростков. Так в основной группе дисменорея встречалась у 57,6%, аменорея – у 39,1%, пубертатные маточные кровотечения (ПМК) – у 31,5%. Каждая вторая девочка-подросток относилась к группе часто и длительно болеющих, среди экстрагенитальных заболеваний первое место занимают ОРВИ – 50,0%.

По данным проведенного УЗИ выявлено, что для девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ младшей возрастной группы характерно уменьшение размеров и объема яичников на фоне нормальных размеров матки. В группе девочек-подростков 14-16 лет наблюдались «крайние» варианты увеличения объема яичника больше 6,2 см³ (мультифолликулярная эхокартина).

Гормональный фон у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ в группе 11-13 лет характеризовался инфантильным типом гонадотропной функции гипофиза, абсолютной гипоестрогенией и недостаточностью лютеиновой фазы. В группе девочек-подростков 14-16 лет уровень ЛГ был незначительно выше, а ФСГ достоверно ниже, в связи с чем высокий индекс пубертатной зрелости (2,0–2,5) встречался у 45,0% девочек-подростков. У 55,0% девочек-подростков данной возрастной группы индекс пубертатной зрелости был $< 1,0$, что говорит о незрелости половой системы, связанной с НДСТ.

При изучении содержания электролитов у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ было выявлено, что уровень Mg в крови был снижен, что подтвердило роль мезенхимальной дисплазии в развитии у них НМЦ на фоне НДСТ. Содержание Ca в моче было ниже возрастной нормы ($1,10 \pm 0,10$ ммоль/л) у девочек-подростков с генеалогическим анамнезом. Уровень ЩФ у девочек-подростков основной группы был достоверно выше, чем в контрольной группе (412 ± 20 ; 276 ± 10 Ед/л соответственно). Индекс минеральной плотности костной ткани по данным денситометрии у девочек-подростков основной группы был ниже, чем в контрольной группе.

Анализ уровней изученных цитокинов в сыворотке крови обследованных девочек-подростков показал статистически значимое повышение концентрации IL-6, RANKL и тенденцию к повышению OPG. Имела место положительная корреляция уровней IL-6 с концентрациями OPG и RANKL.

Микрофлора влагалища во всех группах была представлена как типичными бактериями-эубиотами, так и условно-патогенными микроорганизмами: энтерококками, факультативно- и облигатно-анаэробными стрептококками, кишечной палочкой и грибами рода *Candida*. Условно-патогенная микрофлора ротовой жидкости в ОГ была, преимущественно, представлена стрептококками, пептострептококками и «золотистым» стафилококком.

У девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ наблюдались низкие показатели IgA, IgM. Уровень IgG сохранялся в пределах физиологического уровня. Уровень IgE был повышен в 3,2 раза, что объяснялось затяжными,

хроническими либо часто рецидивирующими заболеваниями инфекционного генеза. Девочки-подростки более склонны к возникновению аллергических и аутоиммунных реакций, которые являлись синдромом иммунологических нарушений.

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.

Также на втором этапе исследования был разработан лечебно-диагностический алгоритм, направленный на нормализацию менструального цикла у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Кроме того, нами были предложены схема медицинской реабилитации для девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ при психоэмоциональном напряжении, а также программа по укреплению иммунитета у часто и длительно болеющих девочек-подростков.

На третьем этапе была дана оценка эффективности разработанного лечебно-профилактического алгоритма у 211 девочек-подростков 11-16 лет. 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.

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

На четвертом этапе оценены отдаленные результаты лечебно-профилактических мероприятий у 173 девочек-подростков – у 12 пациенток основной группы 17–20 лет (16,7%) и 5 пациенток группы сравнения (8,2%) наступила беременность.

2.2. Методы исследования

Критерии включения: девочки-подростки 11–16 лет с нарушением менструального цикла и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Все пациентки и их родители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Всем девочкам-подросткам проводилось обследование с учетом соматического, гинекологического статуса при сопоставлении результатов исследования. Изучению этиологических факторов помогал тщательно собранный анамнез развития пациенток. Учитывались данные о физическом развитии и время появления вторичных половых признаков.

Оценка физического развития проводилась на основании показателей роста, массы тела, периметра грудной клетки. При оценке полового развития учитывались время появления вторичных половых признаков, возраст наступления менархе, развитие внешних и внутренних половых органов. Степень развития вторичных половых признаков оценивалась по пятибалльной системе. О состоянии половых органов судили на основании гинекологического осмотра. Морфофункциональное исследование состояния внутренних гениталий делали при помощи ультразвукового исследования (УЗИ). Учитывались длина, ширина и переднезадний 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; наличие гирсутизма или гипертрихоза; стрий белого или розового цвета; гиперпигментации локтевых сгибов, шеи, паховых складок; гипоплазия матки; сухость, истонченность слизистой оболочки вульвы и влагалища; цвет слизистых оболочек.

Степень полового созревания оценивалась по показателям Ма, Ах, Рs, Ме, где:

Ма – молочная железа;

Ах – подмышечные оволосение;

Рs – лобковые оволосение;

Ме – возраст менархе.

У обследованных пациенток собирали анамнез по специально разработанной схеме. 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 предрасположенности, сведения о вредных привычках, аллергологический анамнез, историю настоящего заболевания.

Все девочки-подростки были осмотрены педиатром, неврологом, ортопедом, эндокринологом, психологом.

Диагностика фенотипических и локомоторных проявлений НДСТ осуществлялась с использованием критериев выраженности дисплазии соединительной ткани по Л.С. Сдамян, Т.Ю. Смольновой (2003). Верификация диагноза НДСТ осуществлялась при обнаружении отягощенной наследственности по дисплазии соединительной ткани, наличия одного большого и одного малого критерия любых органов, семейного анамнеза.

Для определения внешних фенотипических признаков применяли Международную фенотипическую шкалу (МФШ) Glesby M. J., 1989 г., учитывающую 16 признаков дисморфизма соединительной ткани:

1. Гипермобильный суставной синдром.
2. Потеря нормальной осанки.
3. Сколиоз.
4. Плоскостопие.
5. Миопия.
6. Арахнодактилия.

7. Положительный симптом «запястья».
8. Положительный симптом «большого пальца».
9. Воронкообразная деформация грудной клетки.
10. Прямая спина.
11. Килевидная деформация грудной клетки.
12. Повышенная растяжимость кожи.
13. Множественные пигментные пятна на коже.
14. Эктопия хрусталика.
15. Астенический тип конституции.
16. Арковидное небо.

Согласно данной шкале, регистрация 6 и более клинических признаков дисплазии считается достаточным критерием для постановки диагноза «дисплазия соединительной ткани» (НДСТ).

Использован также опросник для установления дефицита магния

Денситометрия

Согласно методическим разработкам Международного общества клинической денситометрии, у детей в возрасте до 20 лет для диагностики состояния минеральной плотности костной ткани используют только Z-критерий. При оценке степени минеральной плотности важно учитывать, что у детей, не накопивших пиковую массу костной ткани применять термины «остеопения» и «остеопороз» не корректно. По этой причине в педиатрии при оценке минеральной плотности костной ткани используют термин «умеренный» или «выраженный» дефицит минерального состава костной ткани. На основании этого критерия, согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ставят диагноз:

- Норма – Z-score более -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 точно измеряли с помощью костного рентгеновского денситометра «Lunar» (серия DPX, модель NT, производитель GEmeducalsystem). У детей минеральную плотность костной ткани определяли с помощью Z критерия (Z-score).

Ультразвуковые методы исследования

Всем девочкам-подросткам ультразвуковое исследование органов малого таза проводили на аппарате «AlokaSSD» – 1400 с использованием конвексного датчика 3,5 МГц.

Гормональные методы обследования

Методом ИФА изучали особенности секреции эстрадиола (E_2), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона (П). Также определяли уровень пролактина (Прл), тестостерона (Т) для исключения гиперпролактинемии, гиперандрогении.

Исследования проводили на иммуноферментном планшетном анализаторе «MULTISCAN EX» (Финляндия) с помощью готовых наборов: фирмы HUMAN (Германия).

При НМЦ обследование проводили в предполагаемый день цикла.

Электролиты Mg, K, Na в сыворотке крови и Ca в суточной моче определяли колориметрическим фотометрическим методом. Уровень неорганического фосфора в крови определяли методом калориметрии, который основан на изучении поглощения света биоматериалом. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови определяли кинетическим методом путем измерения скорости гидролиза эфира фосфорной кислоты – п-нитрофенилфосфата.

Использовали опросник для установления дефицита магния (Рисунок 2).

Иммунологическое исследование включало анализ отдельных звеньев иммунной системы: Т-лимфоцитов и их субпопуляций, уровней некоторых интерлейкинов, концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig G, A и M) как показателей секреторной активности В-лимфоцитов.

Определялись абсолютное число лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови; осуществлялось иммунофенотипирование лимфоцитов с индикацией абсолютного и относительного количества CD3⁺ (Т-лимфоцитов); CD4⁺ (Т-хелперов); CD8⁺ (Т-супрессоров); CD20⁺ (В-лимфоцитов); CD16⁺ (NK-клеток), а также иммунорегуляторного индекса (Т-хелперы / Т-супрессоры) в прямой реакции поверхностной иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител (МКА) («Becton coulter», Франция).

В образцах сыворотки 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).

Содержание Ig классов А, М, G в сыворотке крови определялось методом ИФА тест-системами фирмы «Вектор-Бест», РФ.

Исследование ротовой жидкости.

В стеклянные флаконы, после предварительного ополаскивания ротовой полости водой, собирали ротовую жидкость путем сплевывания в течение 10–15 минут, центрифугировали, отделяли надосадочную жидкость, разводили в соотношении 1:5 водой, затем определения уровень магния колориметрическим методом (с ксилидиновым синим).

Исследование влагалища.

Материал собирали с поверхности заднего свода влагалища. Для проведения микробиологического анализа проводили смыв со 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.

Был изучен видовой состав микрофлоры влагалища с использованием тест-систем количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) «Фемофлор-16».

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

ОПРОСНИК ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ (ДМ)

Общие данные и особенности конституции пациента: 1. ИМТ < 20 кг/м² (вес в кг/рост в м²) (-26); 2. ИМТ > 26 кг/м² (вес в кг/рост в м²) (-36); 3. Астеничная конституция, «хрупкое» телосложение (-26); 4. Легко растяжимая кожа (-16); 5. Плоскостопие (-16); 6. Гипермобильность суставов (-16); 7. Пропалс митрального клапана (-16); 8. Опухание почки, желудка (-16); 9. Аномалия прикуса (-16); 10. Сколиоз (-16); 11. Варикозное расширение вен (-16); 12. Рефлюксы (-16); 13. Регулярные запоры (-16).	Признаки нарушений процессов возбуждения-торможения в центральной нервной системе: 1. Гиперакузия (-36); 2. Судороги мышц (часто – икроножных) (-36); 3. «Ком в горле» (-36); 4. Синдром «беспокойных ног» (-36); 5. Тик (-36); 6. Писчий спазм (-26); 7. Подёргивание мышц спины (-26); 8. Апноэ во сне, храп (-26); 9. Спазмы в животе, неустойчивый стул (-26); 10. Головные боли (-26); 11. Головокружения, обмороки (-26); 12. Мелькание «мушек» в глазах (-26); 13. Плохая переносимость яркого света (-26); 14. Раздражительность, нарушения сна, беспокойный сон (-26)
Анамнез, жалобы: 1. Ракит в анамнезе (26); 2. Карис зубов, пародонтоз в анамнезе (-26); 3. Карис зубов, пародонтоз в наст. время (-36); 4. Ногти тонкие, медленно растут (-16); 5. Волосы тонкие, медленно растут (-16); 6. Кожа тонкая, легко ранится (-16); 7. Быстрая физическая утомляемость (-26); 8. Тахикардия (-26); 9. Перебои в области сердца (-26); 10. Боли в области сердца (-26); 11. Одышка при физической нагрузке (-26); 12. Зябкость (-26); 13. Чувство нехватки воздуха (-36); 14. Склонность к отекам (-26).	Фармакотерапия: 1. Глюкокортикоиды внутрь, в/в, в/м (уровень доказательности А), исключая ингаляционные глюкокортикоиды (-36); 2. Эстроген-содержащие препараты (средства для контрацепции) (-36); 3. Диуретики (уровень доказательности А) (-36); 4. Циклоспорин и другие иммунодепрессанты (уровень доказательности А) (-36); 5. Антибиотики (уровень доказательности А, при курсе более 6 месяцев) (-36)
Премиальные баллы: 1. Регулярный приём витаминно-минеральных комплексов без магния или с оксидом магния (не менее 2 месяцев) (+36); 2. Регулярный приём лечебной минеральной воды с повышенным содержанием магния (от 2 месяцев) (+56)	
Особенности диеты: 1. Потребление сахара (более 6 ч.л./сут.) (-56); 2. Регулярное употребление солёных продуктов, использование соли для «досаливания» пищи (-56); 3. Свежие зелёнолистные растения (капуста: брокколи, белокачанная, брюссельская, кольраби и т.д., салат) 400г/сут, 2-3 раза/нед. (+56); 4. Препараты магния (+56)	
0 и более баллов (0...+60) – ДМ маловероятен. Рекомендуется поддерживать существующий рацион питания, применения препаратов магния. -10...-1 – Лёгкий риск ДМ. Требуется коррекция рациона питания, приём препаратов органического магния (300-450 мг/сут), пиридоксина (10-20 мг/сут). -20...-11 – Умеренный риск ДМ. Требуется коррекция рациона питания, приём препаратов органического магния (400-500 мг/сут), пиридоксина (10-20 мг/сут), коррекция режима физической активности. -21 баллов и менее – Значительный риск ДМ. Требуется коррекция рациона питания, приём препаратов органического магния (450-600 мг/сут), пиридоксина (10-20 мг/сут), коррекция режима физической активности, регулярное наблюдение врача.	

Рисунок 2 – Опросник для диагностики дефицита магния

2.3. Статистическая обработка материалов

Статистическая обработка материалов проведена на персональном компьютере методами вариационной статистики, ранговой корреляции с использованием стандартного пакета прикладных программ Excel для Windows'XP'Professional. Все полученные результаты наблюдения и обследования

заношили в специально разработанные карты с последующей статистической обработкой данных, построением графиков, анализом результатов.

Сравнение признаков в группах осуществляли с разницей параметров и оценкой достоверности этой разницы. Для количественных признаков после расчета описательных статистических параметров внутри каждой выборки проводилась сверка на характер распределения. При наличии нормального распределения в выборках однотипных признаков для их сравнения использовали критерий Стьюдента. При отсутствии нормального (Гаусовского) распределения в связанных совокупностях количественных признаков, а также при ранговых признаках сравнения проводили с помощью непараметрических критериев Фишера. Разногласия между сопоставимыми величинами считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Достоверность различий выборочных параметров указывала, что основной вывод выборочного исследования о расхождении метров сравниваемых групп может быть обобщен и перенесен на соответствующие генеральные совокупности.

Кроме того, проведен множественный корреляционный анализ с помощью критерия согласия Пирсона (для количественных вариантов) и Спирмена (для ранговых вариантов).

Группы, включенные в исследование, были репрезентативные. Результаты проведенных исследований описаны нами в следующих разделах работы.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

3.1. Ретроспективный клинико-статистический анализ эпидемиологии нарушения менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков

**Таблица 1– Ретроспективный клинико-статистический анализ архивных
данных на основе $N = 165$ историй болезни девочек-подростков 11 – 16 лет.
Матери девочек-подростков. Доверительная вероятность $p = 0,05$**

Изучаемые факторы		n	$M = \frac{n}{N} \cdot 100\%$	$m = 2 \sqrt{\frac{M(M-1)}{N}}$
Повторная беременность		105	63,6%	7,5%
Угроза прерывания беременности	15-18 нед.	94	57,0%	7,7%
	21-22 нед.	56	33,9%	7,4%
Акушерский анамнез	Роды преждевременные	58	35,2%	7,4%
	Кесарево сечение	15	9,1%	4,5%
	Повторное кесарево сечение	4	2,4%	2,4%
	Преэклампсия средней тяжести	16	9,7%	4,6%
	Преждевременное излитие околоплодных вод	35	21,2%	6,4%
	Токсикоз первой половины беременности	45	27,3%	6,9%
	ОРВИ	37	22,4%	6,5%
	Обострение экстрагенитальной патологии	75	45,5%	7,8%
Экстрагенитальные заболевания	Пиелонефрит	13	7,9%	4,2%
	ЖКТ	15	9,1%	4,5%
	Сердечно-сосудистые	11	6,7%	3,9%
	Лор	33	20,0%	6,2%
	Кариес	5	3,0%	2,7%
	Плоскостопие	7	4,2%	3,1%
	Миопия	10	6,1%	3,7%

Угроза прерывания беременности в сроке 15–18 недель у 94 (57,0%), в сроке 21–22 недели – у 56 (33,9%). Повторная беременность была у 105 (63,6%).

Роды преждевременные были у 58 (35,2%) в сроке 35–36 недель; преждевременное излитие околоплодных вод – у 35 (21,2%). Кесарево сечение по показаниям со стороны матери – у 15 (9,1%), токсикоз первой половины беременности – у 45 (27,3%), преэклампсия средней степени – у 16 (9,7%). Во время беременности 37 (22,4%) матерей перенесли ОРВИ, обострение экстрагенитальной патологии было у 75 (45,5%), повторное кесарево сечение у 4 (2,4%).

Данные представлены в Таблице 1 и на Рисунке 3.

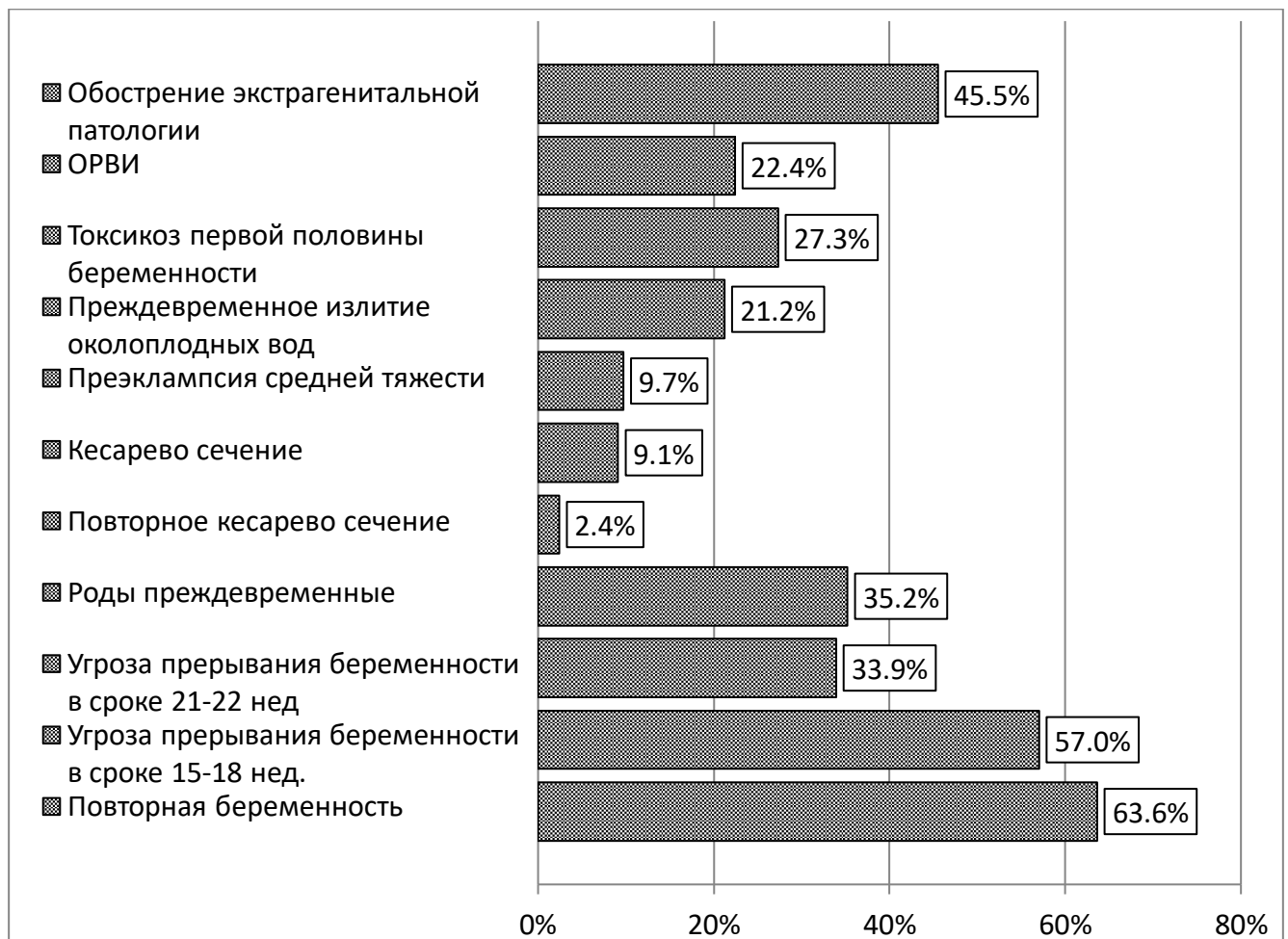


Рисунок 3 – Акушерский анамнез у матерей обследованных девочек-подростков

У обследованных матерей диагностировано по 1–3 симптомов НДСТ: кариес – у 5 (3,0%), плоскостопие – у 7 (4,2%), миопия – у 10 (6,1%), ЛОР-болезни – у 33 (20,0%), сердечно-сосудистые заболевания – у 11 (6,7%), заболевания желудочно-кишечного тракта – у 15 (9,1%), пиелонефрит – у 13 (7,9%) (Рисунок 4).

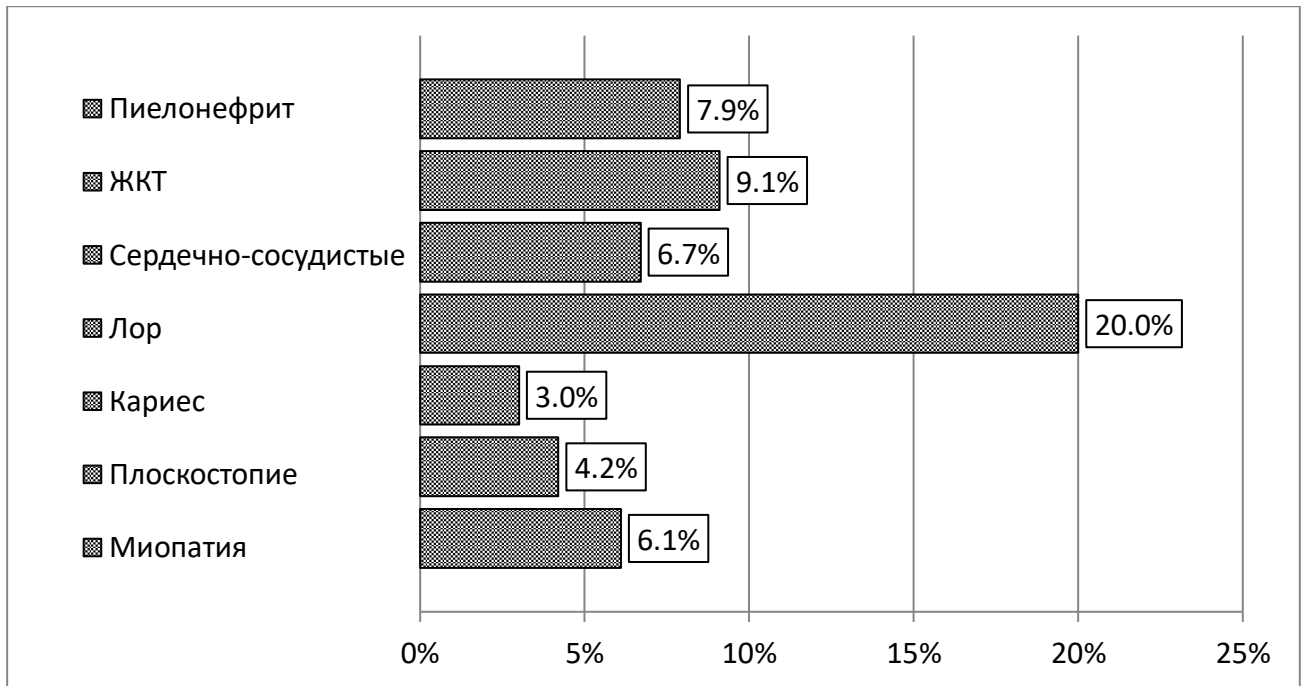


Рисунок 4 – Экстрагенитальные заболевания у матерей обследованных девочек-подростков

Таблица 2 – Ретроспективный клинико-статистический анализ архивных данных на основе N = 165 историй болезни девочек-подростков 11-16 лет.

Изучаемые факторы		n	$M = \frac{n}{N} \cdot 100\%$	$m = 2 \sqrt{\frac{M(M-1)}{N}}$
Родились с малой массой		47	28,5%	7,0%
Детские инфекции	Скарлатина	7	4,2%	3,1%
	Коклюш	12	7,3%	4,0%
	Эпидемиологический паротит	18	10,9%	4,9%
	Краснуха	25	15,2%	5,6%
	Ветряная оспа	37	22,4%	6,5%
Нарушение менструального цикла	Дисменорея	83	50,3%	7,8%
	Аменорея	52	31,5%	7,2%
	ЮМК	61	37,0%	7,5%

Продолжение Таблицы 2

Изучаемые факторы	n	$M = \frac{n}{N} \cdot 100\%$	$m = 2 \sqrt{\frac{M(M-1)}{N}}$	Изучаемые факторы
Экстрагенитальные заболевания	ОРВИ	85	51,5%	7,8%
	ЖКТ	45	27,3%	6,9%
	Сердечно-сосудистые	32	19,4%	6,2%
	Лор	38	23,0%	6,6%
	Кариес	20	12,1%	5,1%
	Плоскостопие	22	13,3%	5,3%
	Дефицит массы тела	26	15,8%	5,7%
	Миопия	16	9,7%	4,6%

Девочки-подростки родились 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 (24,4%).

Данные представлены в Таблице 2 и на Рисунке 5, Рисунке 6 и на Рисунке 7.

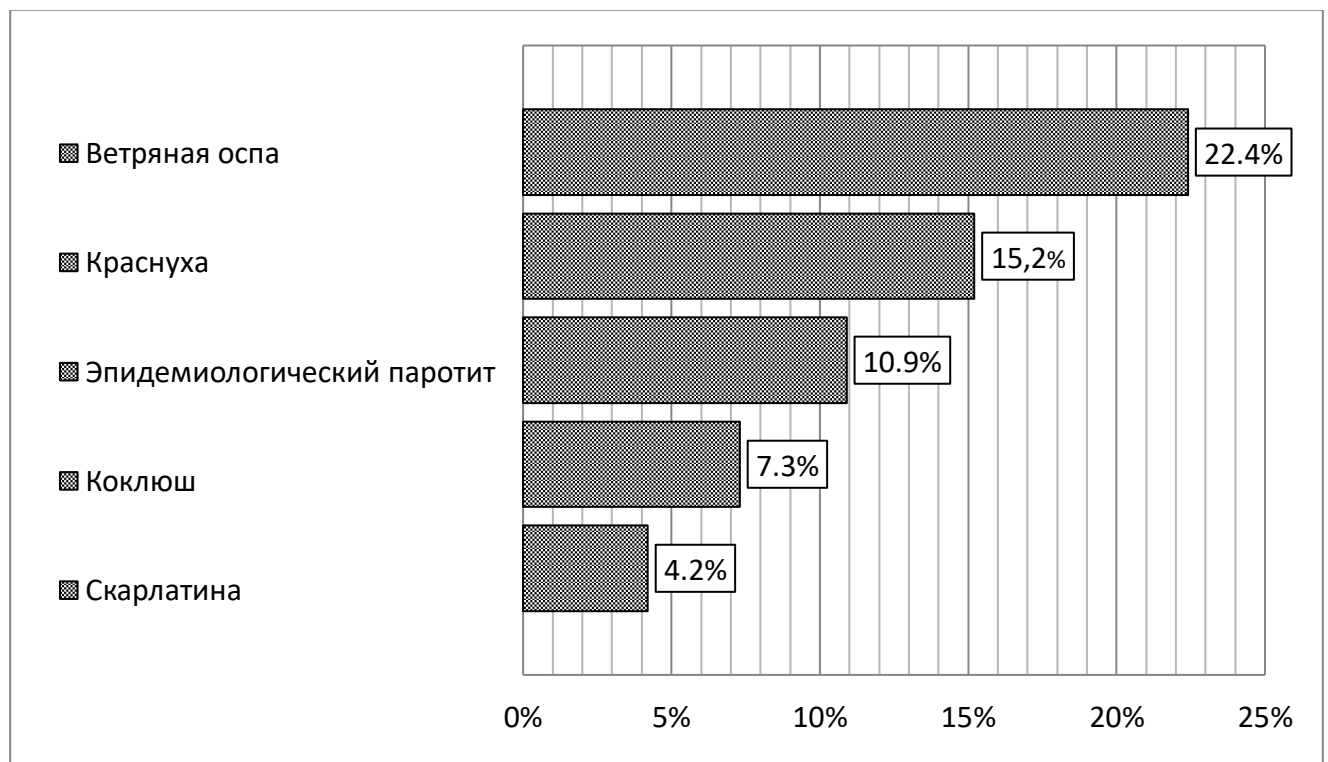


Рисунок 5 – Детские инфекции, перенесенные девочками-подростками

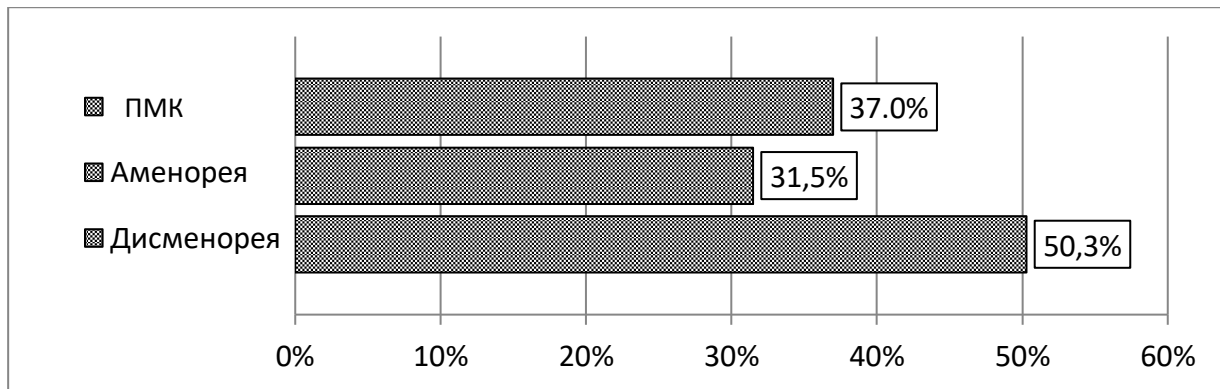


Рисунок 6 – Нарушения менструального цикла у девочек-подростков

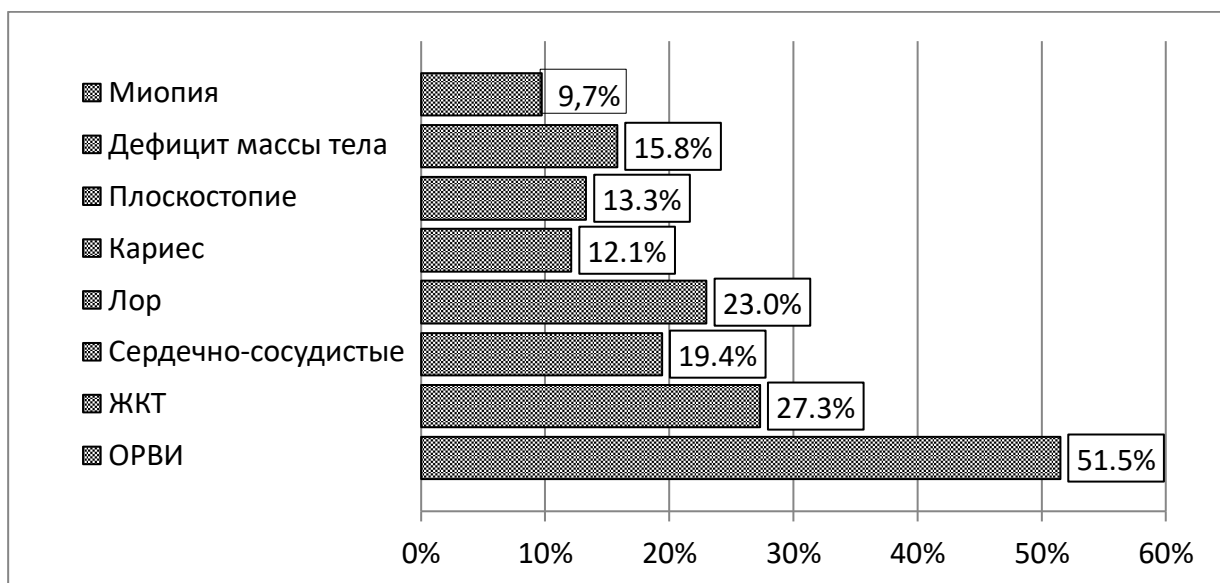


Рисунок 7 – Экстрагенитальные заболевания у девочек-подростков

Таким образом, из приведенных данных следует, что:

- 63,6% девочек-подростков родились от повторной беременности.
- 57,0% родились от матерей, у которых в сроке 15-18 недель была угроза прерывания беременности.
- Обострение экстрагенитальной патологии отмечено у 45,5%.
- От преждевременных родов родилось 35,2%.
- 51,5% девочек-подростков перенесли ОРВИ.
- Нарушение менструального цикла было у всех обследованных девочек-подростков.

- 27,3% девочек-подростков имели заболевания желудочно-кишечного тракта.
- Каждая вторая девочка-подросток относилась к группе часто и длительно болеющих.

3.2. Клинико-статистическая характеристика (проспективный анализ) обследованных девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Проспективный клинико-статистический анализ был проведен 176 девочкам-подросткам 11–16 лет с НМЦ на фоне НДСТ.

Таблица 3 – Проспективный клинико-статистический анализ матерей девочек-подростков. Доверительная вероятность $p = 0,05$

Факторы		Группы								
		Основная (N = 92)			Сравнения (N = 84)			Контрольная (N = 40)		
		n	M (%)	m (%)	n	M (%)	m (%)	n	M (%)	m (%)
Повторная беременность		64	69,6	9,6	51	60,7	10,7	29	72,5	14,1
Угроза прерывания беременности	14-18 нед.	52	56,5	10,3	37	44,0	10,8	5	12,5	10,5
	29-30 нед.	27	29,3	9,5	25	29,8	10,0	2	5,0	6,9
Акушерский анамнез	Роды преждевременные	38	41,3	10,3	31	36,9	10,5	5	12,5	10,5
	Кесарево сечение	6	6,5	5,1	2	2,4	3,3	1	2,5	4,9
	Повторное кесарево сечение	3	3,3	3,7	2	2,4	3,3	0	0,0	0,0
	Презеклампсия средней тяжести	12	13,0	7,0	10	11,9	7,1	1	2,5	4,9
	Преждевременное излитие околоплодных вод	19	20,7	8,4	14	16,7	8,1	1	2,5	4,9
	Токсикоз первой половины беременности	35	38,0	10,1	18	21,4	9,0	4	10,0	9,5
	ОРВИ	42	45,7	10,4	31	36,9	10,5	5	12,5	10,5
	Обострение экстрагенитальной патологии	51	55,4	10,4	41	48,8	10,9	0	0,0	0,0
	Пиелонефрит	30	32,6	9,8	21	25,0	9,4	5	12,5	10,5
Экстра-генитальные заболевания	ЖКТ	32	34,8	9,9	27	32,1	10,2	12	30,0	14,5
	ЛОР	38	41,3	10,3	21	25,0	9,4	4	10,0	9,5
	Миопия	44	47,8	10,4	39	46,4	10,9	2	5,0	6,9

Двойным слепым рандомизированным методом обследуемая группа разделена на две: основная – 92, группа сравнения – 84. Контрольную группу составили 40 условно здоровых девочек-подростков того же возраста.

Обследованные пациентки основной группы родились от повторной беременности в основной группе – 69,6% случаев, в группе сравнения – 60,7% случаев.

Беременность у матерей была патологической, в контрольной группе угроза прерывания отмечена в 14–18 недель – у 5 (12,5%), в 29–30 недель – у 2 (5%). В основной группе в сроке 14–18 недель – у 52 (56,5%), в сроке 29–30 недель – у 27 (29,3%), в сравнения в сроке 14–18 недель – у 37 (44,0%), в сроке 29–30 недель – у 25 (29,8%).

Роды преждевременные в основной группе были у 38 (41,3%), в группе сравнения – у 31 (36,9%), в контрольной группе – у 5 (12,5%), преждевременное излитие околоплодных вод было у 19 (20,7%) в основной группе, в группе сравнения – у 14 (16,7%), в контрольной группе – у 1 (2,5%). Преэклампсия средней степени в основной группе – у 12 (13,0%), в группе сравнения – у 10 (11,9%), в контрольной группе – у 1 (2,5%), кесарево сечение по показаниям со стороны матери: миопатия высокой степени – у 6 (6,5%) в основной группе и у 2 (2,4%) в группе сравнения, в контрольной группе – у 1 (2,5%). Повторное кесарево сечение в основной группе – у 3 (3,3%), 2 (2,4%) – в группе сравнения, в контрольной группе не было.

Токсикоз первой половины беременности отмечался у 35 (38,0%) в основной группе, 18 (21,4%) в группе сравнения и у 4 (10%) в группе контроля. Во время беременности у 42 (45,7%) в основной и у 31 (36,9%) в группе сравнения было ОРВИ, в контрольной группе ОРВИ было у 5 (12,5%). Обострение экстрагенитальной патологии было у 51 (55,4%) в основной группе, 41 (48,8%) в группе сравнения, в контрольной группе обострения экстрагенитальной патологии не было.

Обострение экстрагенитальной патологии: ЛОР – у 38 (41,3%), ЖКТ – у 32 (34,8%), пиелонефрит – у 30 (32,6%), миопия – у 44 (47,8%) – в основной группе, в группе сравнения – у 21 (25,0%), у 27 (32,1%), у 21 (25,0%), у 39 (46,4%) соответственно (Таблица 3, Рисунок 8, Рисунок 9).

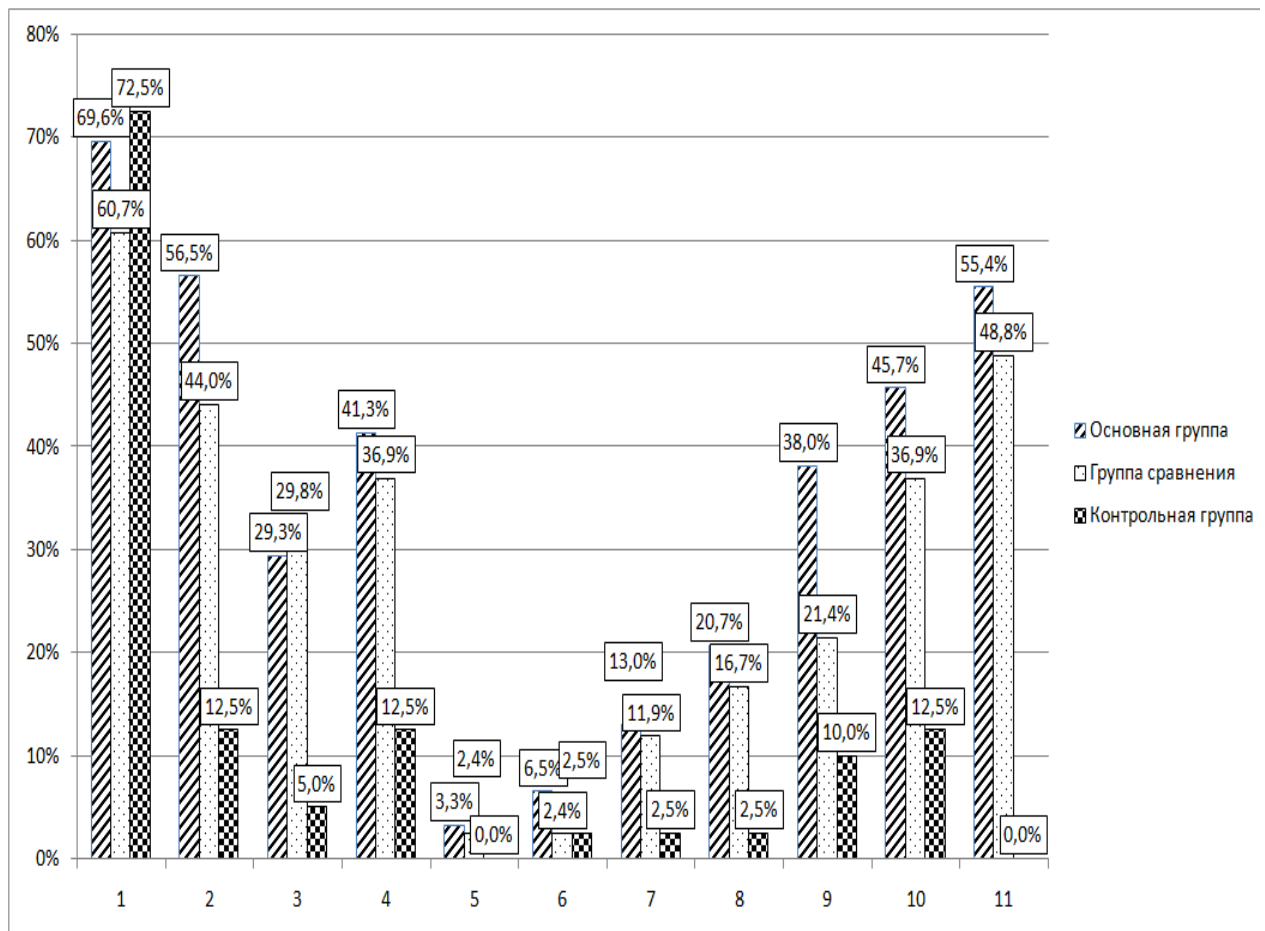


Рисунок 8 – Проспективный клинико-статистический анализ матерей девочек-подростков. Акушерский анамнез

Примечание – 1 – Повторная беременность. 2 – Угроза прерывания беременности в сроке 14 – 18 недель. 3 – Угроза прерывания беременности в сроке 29 – 30 недель. 4 – Роды преждевременные. 5 – Повторное кесарево сечение. 6 – Кесарево сечение. 7 – Предэклампсия средней тяжести. 8 – Преждевременное излитие околоплодных вод. 9 – Токсикоз первой половины беременности. 10 – ОРВИ. 11 – Обострение экстрагенитальной патологии.

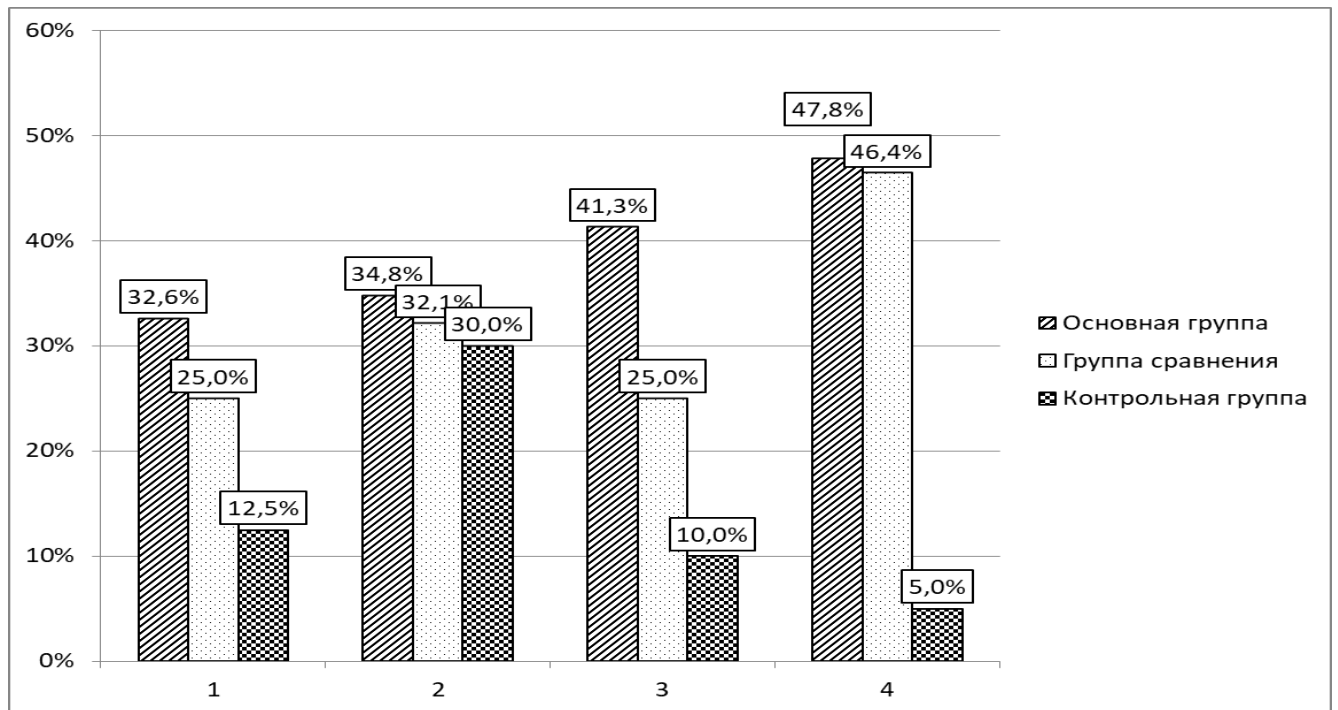


Рисунок 9 – Проспективный клинико-статистический анализ матерей девочек-подростков. Экстрагенитальные заболевания

Примечание – 1 – Пиелонефрит. 2 – ЖКТ. 3 – Лор. 4 – Миопия.

У обследуемых девочек-подростков диагностировано по 3-5 признаков НДСТ (кариес, плоскостопие, миопия, искривление позвоночника).

Таблица 4 – Проспективный клинико-статистический анализ девочек-подростков. Доверительная вероятность $p = 0,05$

Факторы		Группа								
		Основная (N = 92)			Сравнения (N = 84)			Контрольная (N = 40)		
		n	M (%)	m (%)	n	M (%)	m (%)	n	M (%)	m (%)
Родились с малой массой		21	22,8	8,8	18	21,4	9,0	2	5,0	6,9
Детские инфекции	Скарлатина	12	13,0	7,0	15	17,9	8,4	0	0,0	0,0
	Коклюш	15	16,3	7,7	12	14,3	7,6	0	0,0	0,0
	Эпидемический паротит	18	19,6	8,3	10	11,9	7,1	3	7,5	8,3
	Краснуха	21	22,8	8,8	17	20,2	8,8	5	12,5	10,5
	Корь	7	7,6	5,5	6	7,1	5,6	0	0,0	0,0
	Ветряная оспа	32	34,8	9,9	28	33,3	10,3	5	12,5	10,5
Нарушение менструального цикла	Дисменорея	53	57,6	9,9	43	51,2	9,4	3	7,5	6,9
	Аменорея	36	39,1	8,3	27	32,1	8,4	2	5,0	0,0
	ПМК	29	31,5	6,5	25	29,8	7,6	1	2,5	0,0

Продолжение Таблицы 4

Факторы		Группа								
		Основная (N = 92)			Сравнения (N = 84)			Основная (N = 92)		
		n	M (%)	m (%)	n	M (%)	m (%)	n	M (%)	m (%)
Экстрагенитальные заболевания	ОРВИ	46	50,0	10,4	35	41,4	10,3	0	0,0	0,0
	ЖКТ	51	55,4	10,4	48	57,1	10,8	12	30,0	14,5
	Вегетососудистая дисфункции	15	16,3	7,7	12	14,3	7,6	0	0,0	0,0
	ЛОР	32	34,8	9,9	30	35,7	10,5	4	10,0	9,5
	Пиелонефрит	32	34,8	9,9	29	34,5	10,4	5	12,5	10,5
	Выпадение зубов	52	56,5	10,3	27	32,1	10,2	0	0,0	0,0
	Нарушение сердечного ритма	10	10,9	6,5	10	11,9	7,1	0	0,0	0,0
	Дефицит массы тела	35	38,0	10,1	31	36,9	10,5	0	0,0	0,0
	Сколиоз	62	67,4	9,8	31	36,9	10,5	0	0,0	0,0
	Кариес	52	56,5	10,3	44	52,4	10,9	19	47,5	15,8
	Миопия	44	47,8	10,4	39	46,4	10,9	5	12,5	10,5

С малой массой тела родилось 21 (22,8%) в основной группе, 18 (21,4%) в группе сравнения, в контрольной группе 2 (5%). Экстрагенитальные заболевания: ОРВИ у 46 (50,0%), ЖКТ у 51 (55,4%), ЛОР у 32 (34,8%) – в основной группе, и у 35 (41,4%), 48 (57,1%), 30 (35,7%) – в группе сравнения 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%), краснуха у 21 (22,8%), ветряная оспа у 32 (34,8%) – в основной группе и 15 (17,9%), 12 (14,3%), 10 (11,9%), 17 (20,2%) и 28 (33,3%) – в группе сравнения соответственно. В контрольной группе девочки-подростки в 2 (5%) случаях – скарлатина, в 5 (12,5%) – ветряная оспа.

НМЦ были у всех обследованных девочек-подростков. Дисменорея у 53 (57,6%) – в основной группе и 43 (51,2%) – в группе сравнения, в контрольной группе – у 3 (7,5%). Аменорея у 36 (39,1%) – в основной группе, у 27 (32,1%) – в группе сравнения, у 2 (5,0%) – в контрольной. ПМК у 29 (31,5%) – в основной группе, у 25 (29,8%) – в группе сравнения, у 1 (2,5%) – в контрольной группе.

Признаки НДСТ у обследованных девочек-подростков основной группы: 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%), заболевание ЖКТ – у 51 (55,4%), в группе сравнения соответственно – у 31 (36,9%), у 12 (14,3%), у 10 (11,9%), у 27 (32,1%), у 31 (36,9%), 48 (57,1%). В контрольной группе был у 19 (47,5%) – кариес, у 12 (30,0%) – ЖКТ, у 5 (12,5%) – миопия. (Таблица 4, Рисунок 10, Рисунок 11, Рисунок 12).

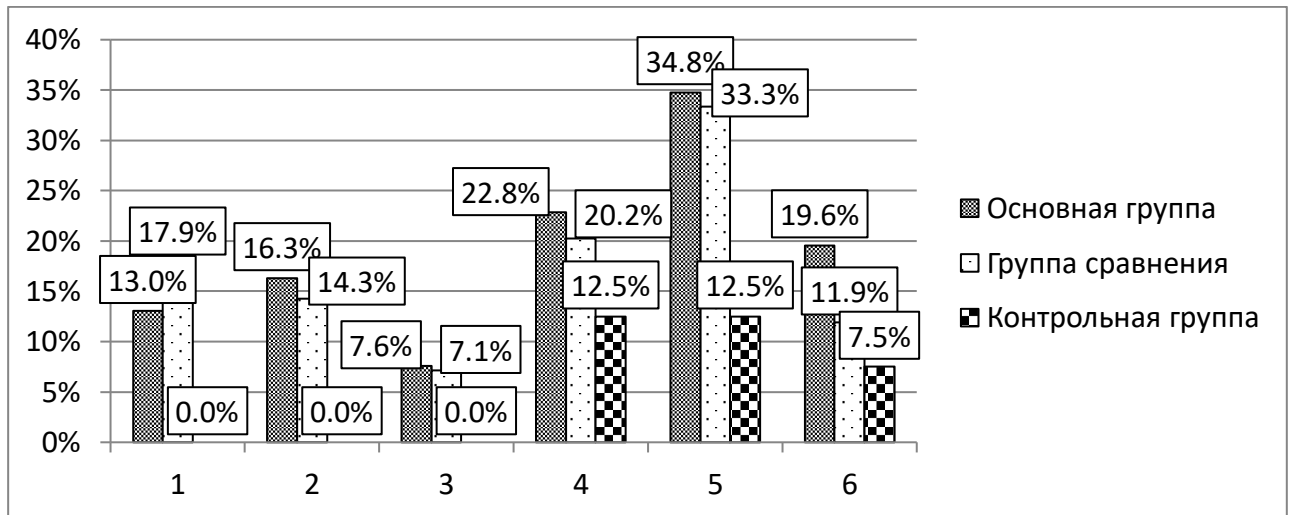


Рисунок 10 – Проспективный клинико-статистический анализ девочек-подростков. Детские инфекции

Примечание – 1 – Скарлатина. 2 – Коклюш. 3 – Корь. 4 – Краснуха. 5 – Ветряная оспа. 6 – Эпидемический паротит.

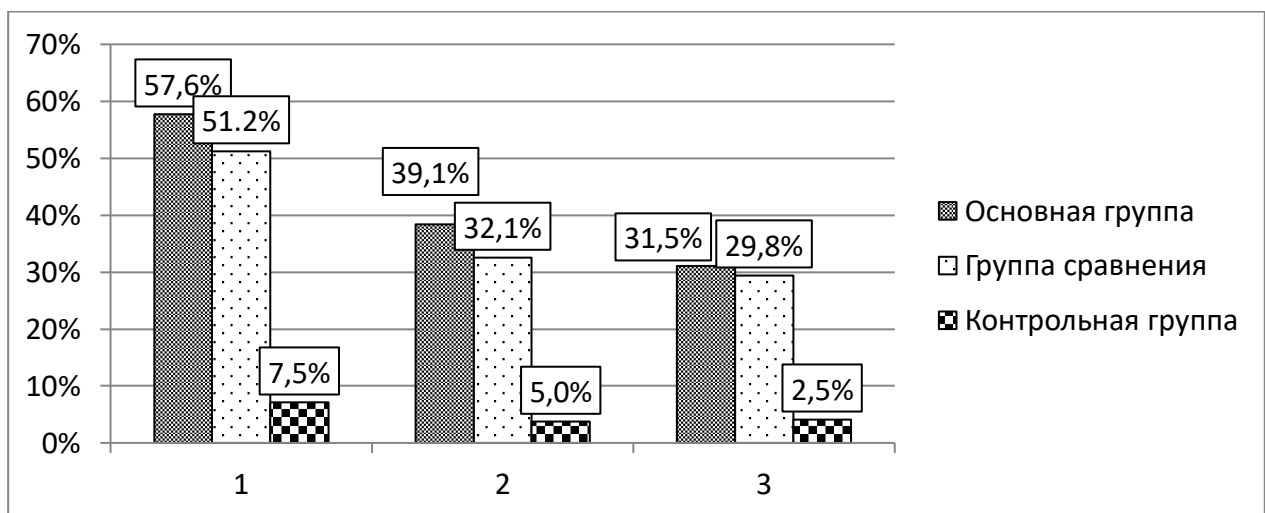


Рисунок 11 – Проспективный клинико-статистический анализ девочек-подростков. Виды НМЦ

Примечание – 1 – Дисменорея. 2 – Аменорея. 3 – ПМК.

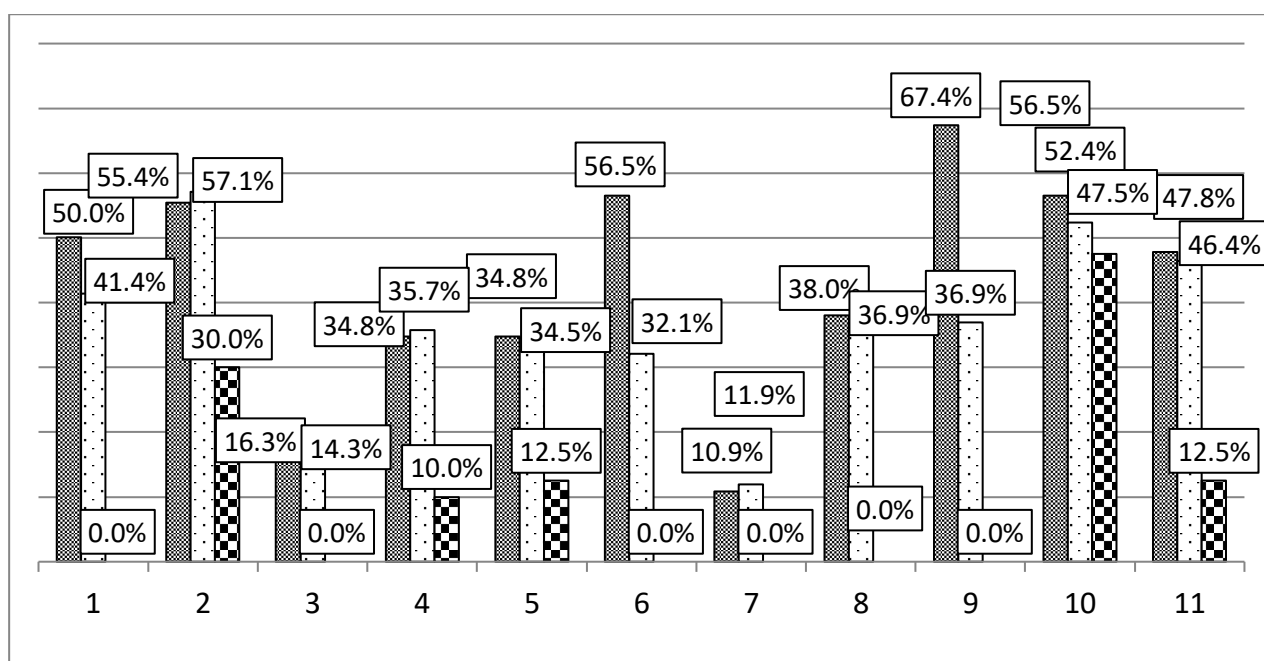


Рисунок 12 – Проспективный клинико-статистический анализ девочек-подростков. Экстрагенитальные заболевания.

Примечание – 1 – ОРВИ. 2 – ЖКТ. 3 – Вегето-сосудистые дистонии. 4 – Лор. 5 – Пиелонефрит. 6 – Выпадение зубов. 7 – Нарушение сердечного ритма. 8 – Дефицит массы тела. 9 – Сколиоз. 10 – Кариес. 11 – Миопия.

Таким образом, из приведенных данных следует, что:

- 69,6% девочек-подростков основной группы родилось от повторной беременности.
- У обследованных девочек-подростков диагностировано НДСТ – в основном дефицит массы тела у 38,04%, сколиоз у 67,39%, заболевания ЖКТ у 55,4%.
- От преждевременных родов родилось 41,8%.
- Среди экстрагенитальных заболеваний у девочек-подростков первое место занимают ОРВИ – 50,0%.
- Каждая вторая девочка-подросток относилась к группе часто и длительно болеющих.

Полученные данные требуют более конкретной разработки и дальнейшего изучения.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

4.1. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и ее симптомы у обследованных девочек-подростков с нарушением менструального цикла

Подростковый период чрезвычайно важен в физиологическом, психологическом, нравственном и социальном становлении человека. Именно в этот период завершается формирование всех морфологических и функциональных структур организма, под влиянием половых гормонов происходит нейроэндокринная перестройка организма, интенсивно протекают процессы роста и развития. Нарушения менструального цикла являются важной проблемой здоровья девочек-подростков, поскольку они влияют не только на репродуктивный потенциал, но и на психическое здоровье и качество жизни. Многие исследователи сходятся во мнении, что в основе возникновения нарушений менструального цикла лежит дисплазия соединительной ткани (ДСТ), которая в 9 раз увеличивает риск развития первичной дисменореи у девочек-подростков. Доказана общность механизмов формирования множественных проявлений НДСТ на все звенья репродуктивной системы, но не выявлены специфические симптомы, которые патогномичны для них.

Соединительная ткань — это сложнейшая структурная и многофункциональная система, которая объединяет в единое целое различные органы и ткани. Дисплазии соединительной ткани относятся к системным нарушениям и рассматриваются как один из интегральных показателей здоровья детей и подростков. Данные о распространенности НДСТ в популяции колеблются от 13 до 85%. Это объясняется нечеткостью учитываемых фенотипических признаков, отсутствием комплексного подхода и осмысления

проблемы, что снижает не только эффективность медицинской помощи, но и нивелирует истинные данные о распространенности патологии в популяции. Разнообразие клинических симптомов при патологии соединительной ткани свидетельствует о системности поражения, поскольку соединительная ткань находится практически во всех органах и системах и выполняет ряд важнейших функций.

Для облегчения работы по постановке диагноза, стандартизации подходов к диагностике НДСТ необходима разработка диагностических критериев НДСТ, сопоставимых с используемыми для дифференцированных форм НДСТ. Представление практических врачей о комплексных критериях НДСТ позволит им акцентировать внимание на наиболее значимых для данной клинической ситуации проявлениях ДСТ. Не менее важным моментом, чем постановка диагноза НДСТ, в ведении такого больного является определение степени тяжести диспластических проявлений, позволяющее выбрать комплекс реабилитационных мероприятий и оценить прогноз течения заболевания.

Так, Т. Милковской-Дмитровой (1987) предложено выделять главные проявления НДСТ (плоскостопие, расширение вен, готическое небо, гипермобильность суставов, патология органа зрения, деформации грудной клетки и позвоночника, увеличенная растяжимость и дряблость кожи, длинные тонкие пальцы) и второстепенные (аномалии ушных раковин и зубов, преходящие суставные боли, вывихи и подвывихи суставов и др.) фенотипические признаки НДСТ. Легкая (1-я) степень НДСТ диагностируется при наличии двух главных признаков, средняя (2-я) степень – трех главных и двух-трех второстепенных или трех-четырех главных и одного-двух второстепенных. Тяжелая (3-я) степень определяется при наличии пяти главных и трех второстепенных признаков.

Высокая частота инфекционной, соматической и гинекологической патологии выявлена при проведении ретроспективного и проспективного клинико-статистического и лабораторного анализа, у девочек-подростков

основной группы и группы сравнения, что позволило посмотреть их состояние здоровья с позиции «соединительнотканной болезни».

Двойным слепым рандомизированным методом обследуемая группа разделена на две: основная – 92, группа сравнения – 84.

Признаки НДСТ были с одинаковой частотой обнаружены у девочек-подростков основной группы и группы сравнения ($p > 0,05$) чаще, чем в контроле ($p < 0,05$). Верификацию дисплазии соединительной ткани проводили при наличии одного большого и одного малого критерия из любых органов. При отсутствии семейного анамнеза для диагностики НДСТ служили два больших и один малый критерий, суммарно количество баллов при выраженности признаков НДСТ равнялись пяти и более.

Используя классификацию Т. Ю. Смольновой и соавт.(2003) признаки НДСТ были разделены на малые (1 балл), большие (2 балла). (Таблица 5, Таблица 6, Рисунок 13, Рисунок 14).

Таблицы 7 и 8 представляют корреляционную матрицу выраженности малых, больших признаков НДСТ у девушек-подростков, рассчитанных с использованием непараметрического метода Пирсона хи-квадрат.

Таблица 5 – Выраженность малых признаков НДСТ у девочек-подростков

Признаки	Группы						Уровень значимости различий			
	основная (N = 92)		сравнения (N = 84)		контрольная (N = 40)		p_{0-k}	p_{c-k}	p_{0-c}	p_{oc-k}
	<i>n</i>	<i>M</i> (%)	<i>n</i>	<i>M</i> (%)	<i>n</i>	<i>M</i> (%)				
Астеничный тип сложения, дефицит массы	35	38,0	31	36,9	0	0,0	5,3E-06	9,1E-06	8,8E-01	3,4E-06
Мышечная гипотония	11	12,0	9	10,7	0	0,0	2,2E-02	3,2E-02	8,0E-01	2,5E-02
Возведение стопы	14	15,2	13	15,5	1	2,5	3,4E-02	3,3E-02	9,6E-01	2,9E-02

Продолжение Таблицы 5

Признаки	Группы						Уровень значимости различий			
	основная (N = 92)		сравнения (N = 84)		контрольная (N = 40)		p_{o-k}	p_{c-k}	p_{o-c}	p_{oc-k}
	<i>n</i>	<i>M</i> (%)	<i>n</i>	<i>M</i> (%)	<i>n</i>	<i>M</i> (%)				
Склонность к синякам, повышенная кровоточивость	23	25,0	21	25,0	0	0,0	5,0E-04	5,2E-04	1,0E+00	3,9E-02
Вегетососудистые дисфункции	15	16,3	12	14,3	0	0,0	6,7E-03	1,2E-02	7,1E-01	8,1E-03
Нарушения сердечного ритма	10	10,9	10	11,9	0	0,0	3,0E-02	2,3E-02	8,3E-01	2,5E-02
Выпадение зубов, кариес	52	56,5	44	52,4	11	27,5	2,2E-03	9,1E-03	5,8E-01	2,0E-03
Высокое, плоское нёбо, заячья губа	9	9,8	8	9,5	0	0,0	4,0E-02	4,4E-02	9,5E-01	4,1E-02
Сумма баллов:	169		148		12					

Примечание – N – число пациенток в группе, n – число пациенток с данным фактором, $M = n/N$ – доля пациенток с данным фактором, $m = 1,96\sqrt{M(1-M)/N}$ – погрешность определения доли пациенток с данным фактором при уровне значимости $p = 0,05$, p_{o-k} – уровень значимости различия основной и контрольной групп по данному фактору, p_{c-k} – группы сравнения и контрольной группы, p_{o-c} – основной группы и сравнения, p_{oc-k} – объединённым основной группой и группой сравнения и контрольной группой. Если $p < 0,05$, то принято считать, что выборки относятся к двум разным совокупностям.

Среди малых признаков НДСТ у девушек-подростков основной группы ($n=92$) преобладали выпадение зубов и кариес у 52 (56,5%), вегето-сосудистая дисфункция у 15 (16,3%), астенический тип телосложения, дефицит массы тела – 35 (38,0%).

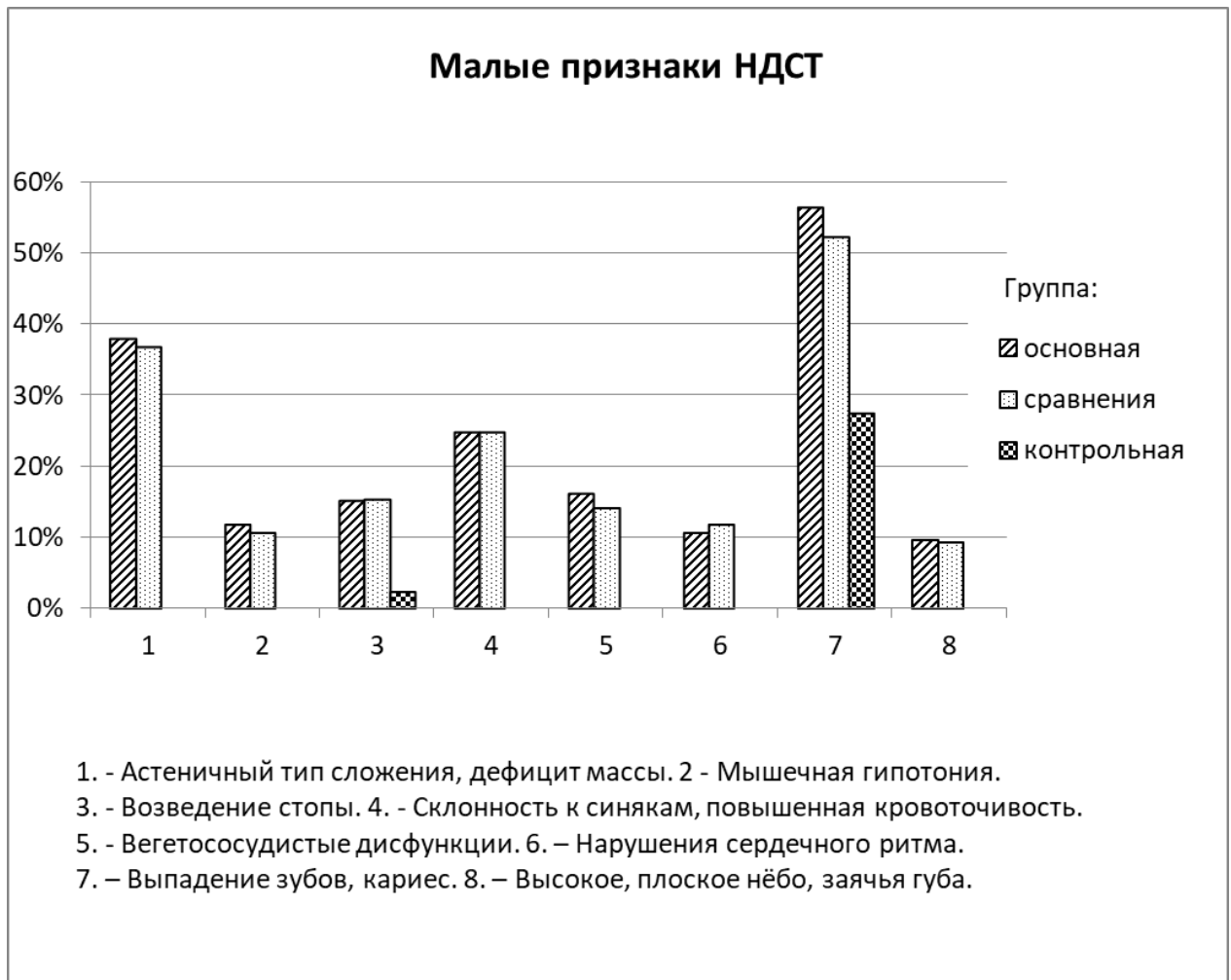


Рисунок 13 – Доля пациенток с данными малыми признаками НДСТ

Особенностью субъективного статуса девочек-подростков с НДСТ являлось преимущество астенических жалоб. Это связано с напряженным ритмом жизни, снижением стойкости к стрессу в условиях дефицита времени, переизбытком информации и стремительной урбанизацией. Несмотря на то, что астения не является диагнозом, эта проблема охватывает очень большое количество подростков. Астению следует отличать от обычной усталости. Усталость – это нормальный ответ организма на физическую, психическую или интеллектуальную нагрузку, проходящая после обычного отдыха, в связи с чем данное состояние не требует лечения. Астенический синдром – это уже патологическое состояние, которое ощущается усталостью, возникающей после рутинной работы, не проходящее после полноценного отдыха. При астении физическая и психическая усталость возникает вне связи с нагрузками; эта

усталость не проходит даже после длительного отдыха и может сопровождаться соматическими симптомами: повышением температуры, головной и мышечной болью, нарушениями сна.

Повышенная утомляемость и истощаемость у девочек-подростков с НДСТ явились основным признаком астенического состояния. В патогенезе астении выявилась гипоперфузия головного мозга с формированием нейротрансмиттерных нарушений и, как следствие, вегетативной дисфункцией, тревожными и депрессивными состояниями, раздражительностью и нарушениями сна, а также гипоперфузией скелетных мышц. Она сопровождалась гипоксией, повышением уровня аммиака, усилением процессов анаэробного гликолиза, накоплением лактата с формированием ацидоза и, как следствие, мышечной слабостью. Известно, что малат – это дикарбоновая кислота, которая нормализует работу цикла Кребса, уменьшает уровень лактата в крови и тканях, предупреждает развитие молочнокислого ацидоза, усиливает метаболизм, способствует синтезу АТФ и является основным поставщиком энергии для метаболических процессов. Важную роль в нормализации метаболических нарушений играет и промежуточный продукт цикла мочевины – аминокислота цитруллин, которая активирует вывод аммиачных соединений из организма. Обе аминокислоты присутствуют в организме в норме. Они катализируют метаболические и энергосинтезирующие процессы в клетке, и их недостаточно при астении. Причины развития астении различны. В исследуемой группе девочек-подростков выявлены частые острые респираторные, инфекционные заболевания, которые способствовали снижению функциональной активности иммунитета и срыву компенсаторно-адаптационных механизмов организма, развитию астении.

Астеническая симптоматика неразрывно связана с негативными эмоциями (подавленность, депрессия, страх). Астения является составляющей синдрома вегетативной дисфункции, который был выявлен у девочек-подростков. Он является полиэтиологическим и обусловлен нарушениями регуляторных функций высших отделов вегетативной нервной системы. Основным проявлением данного

синдрома было состояние устойчивой неадекватной усталости при повседневной активности, сопровождающееся снижением энергии, необходимой для обеспечения нормальной жизнедеятельности. Проявления астении было связано с астеновегетативным синдромом. Этот синдром явился сопутствующим у девочек-подростков с острыми и хроническими инфекционными заболеваниями, очагами хронической, рото- и носоглоточной инфекции, ревматическими болезнями, анемией, неинфекционной патологией желудочно-кишечного тракта, болезнями эндокринной и нервной системы. Были выявлены разнообразные вегетативные нарушения: учащенное сердцебиение, гипергидроз кистей и стоп, похолодание конечностей, тенденция к гипотензии и т. п. Из сенсомоторных расстройств отмечались непереносимость яркого света, шума, раздражительность, плаксивость, нарушение терморегуляции. Отмечались нарушения аппетита, плохая переносимость физических нагрузок, возникала головная и мышечная боль, головокружение, расстройство сна, метеочувствительность.

К основным нарушениям психической деятельности девочек-подростков с НДСТ при этом синдроме относилась повышенная утомляемость и истощаемость. Особенно страдала функция переключения внимания, отмечалось ослабление высших форм памяти, снижение способности к волевому и психическому напряжению, повышение уровня тревожности.

Синдром вегетативной дистонии (ВСД) формировался одним из первых и являлся важным компонентом НДСТ. Симптомы вегето-сосудистой дисфункции наблюдались уже в раннем возрасте, а в подростковом периоде отмечались в 15 (16,3%) случаях НДСТ. Выраженность вегетативной дисрегуляции нарастает параллельно с клиническими проявлениями дисплазии (Таблица 5). У девочек-подростков с НДСТ были выявлены следующие клинические проявления: повышенная эмоциональная лабильность, сенситивность, чувство страха, пугливость, низкий порог болевой чувствительности, колебания артериального давления, пульса, потливость, ощущение внутреннего дискомфорта, чувство слабости, повышенная утомляемость, головокружения, расстройства сна, многообразные дисфункции внутренних органов.

Координация вегетативной и гормональной регуляции менструальной функции осуществляется на гипоталамическом уровне. Часто синдромы, приводящие к нарушению менструального цикла, не сопровождаются эндокринно-гинекологической патологией, влияющей на менструальный цикл. У девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ были проявления в виде болезненных месячных, задержки менструального цикла, маточных кровотечений. Одним из проявлений НМЦ была альгодисменорея, ведущим симптомом которой является болевой синдром в виде болей во время менструации внизу живота, в области крестца, поясницы, сопровождающийся общим недомоганием и психовегетативными нарушениями. Механизм развития болевого синдрома был обусловлен снижением адаптационных возможностей на уровне таламуса и гипоталамуса, усилением возбуждения ноцицептивной системы, что приводит к снижению порога болевой чувствительности и, как следствие, возникновению боли в ответ на физиологические процессы, происходящие в организме. Механизм вегето-сосудистой дисфункции связан с гипер- или гипотонусом сосудов в органах малого таза, который вызывает гипоксию клеток с накоплением альгогенных веществ (гистамин, серотонин, катехоламины, кинины, простагландины). Раздражение от ноцирецепторов тканей по афферентным спинно-таламическому и ганглиобульбарному путям поступает в ядра гипоталамуса и вышележащие отделы центральной нервной системы (ЦНС). Усиление синтеза простагландинов способствует спастическим сокращениям гладкой мускулатуры матки и повышению чувствительности ноцирецепторов к различным стимулам.

Проявления вегетативной дисфункции являлось одной из самых частых причин обращения к врачу. Девочки-подростки предъявляли жалобы на длительные ноющие или колющие боли в сердце, связанные с эмоциональной нагрузкой, исчезающие после приема седативных средств или отдыха, наряду с этими жалобами у девочек-подростков отмечалось колебание артериального давления. Синдром артериальной гипотензии был почти у половины, при этом девочек беспокоили головные боли, тяжесть в голове, общая слабость,

головокружение, плохая переносимость нагрузок. Головные боли приобретали пароксизмальный сосудисто-мигренозный характер. Часто лабильность артериального давления сочеталась с регуляцией ритма сердца. Вегетососудистая дисфункция сочеталась с невротическими и депрессивными расстройствами.

Склонность к образованию синяков и повышенная кровоточивость тканей в основной группе – 23 (25,0%). В группе сравнения преобладали те же виды патологии с несколько иным распределением между первой и третьей позициями. У 44 (52,4%) обследованных выявлена патология роста зубов, кариес, у 31 (36,9%) – астенический тип телосложения и дефицит массы тела, у 63,0% была аменорея, у 21 (25,0%) установлена склонность к образованию синяков и повышенная кровоточивость тканей, а у 29 (35,0%) были маточные кровотечения. Вегетососудистые нарушения, нарушения сердечного ритма – у 12 (14,3%). Уровень значимости различия основной и контрольной групп по данному фактору p_{0-k} при астеническом типе и дефиците массы тела составил $5,3E-06$, при вегетососудистой дисфункции – $6,7E-03$ соответственно, при выпадении зубов и кариесе – $2,2E-03$.

Девочки-подростки часто предъявляли жалобы на дефекты внешности (низкий вес, деформация грудной клетки, гипотрофия мышц, необычная форма головы, неправильный рост зубов, искривление позвоночника). Девочки-подростки переживали свои недостатки, тщательно их скрывали, что служило причиной формирования характерологических особенностей данной группы больных и затрудняет их социальную адаптацию.

У девочек-подростков с астеническим типом сложения и дефицитом массы тела, как в основной группе, так и в группе сравнения в 63,0% случаев была аменорея, у девочек-подростков с выпадением зубов в 35,0% случаев были маточные кровотечения, так же как и у девочек-подростков со склонностью к синякам и кровоточивостью.

Кожа является самым большим по площади органом человеческого тела и содержит многочисленное количество разнообразных клеток соединительной ткани. Известно, что среди практически здоровых людей до 35,0% имеют НДСТ

той или иной степени выраженности, среди них 70,0% составляют женщины, для которых особенно важен их внешний вид. Одними из самых изученных проявлений патологии кожи при НДСТ являются: гиперэластичность (повышенная растяжимость), белые атрофические стрии (*striae atrophicae*), тонкая, просвечивающая кожа (видимая сосудистая сеть на груди, спине, конечностях), снижение естественной упругости кожи.

При осмотре девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ повышенная растяжимость кожи встречалась в основной группе и группе сравнения с частотой 8,2–9,7%.

У подростков с видимой сосудистой сетью на груди, спине (при исключении инфекции органов дыхания – симптом Франка), конечностях – кожа расценивалась как «тонкая», «просвечивающая». Данный признак составлял высокую встречаемость в основной группе и группе сравнения (44,4% и 40,0% соответственно).

Тонкие рубцы были представлены на коже в виде нормотрофических вытянутых рубцов. Данный признак достоверно чаще встречался в группах с НДСТ (61,9% и 55,7%), однако, диагностическая значимость одного признака СТД кожи определяется только в совокупности с другими кожными феноменами НДСТ.

Широкие атрофические рубцы определялись чаще в группах пациентов с НДСТ (17,3% и 10,1%). Данный признак не являлся достоверно значимым ($p > 0,05$), но тенденция к его увеличению в группах с НДСТ свидетельствует о диагностической значимости феномен и возможного использования его в последующих исследованиях.

Особый тип заживления кожи, представляющий собой рубец в виде «папиросной бумаги» (симптом «папиросной бумаги») встречался в 53,8% случаев в основной группе и в 44,3% случаев в группе сравнения.

Нами отмечено образование у девочек-подростков с НДСТ патологических рубцов (возникающих после незначительной травмы), в т. ч. после внутривенных инфузий, при исключении ятрогенных причин

воздействия, после косметических вмешательств с повреждением кожных покровов, после гирудотерапии. В результате исследования выявлена наибольшая встречаемость подобного феномена у подростков основной и контрольной групп.

Установлено, что множественные стрии встречаются достоверно с одинаковой частотой в группах с НДСТ (20,0%–22,2%) по сравнению с группой контроля (5,3%), что свидетельствует о значимости определения «множественных стрий» при диагностике СТД кожи.

У девочек-подростков с НДСТ нередко определяется легко ранимая кожа. Повышенная ломкость капилляров, свидетельствующая о неполноценности эластина и коллагена соединительной ткани мелких сосудов, встречается чаще у лиц с НДСТ (44,4%–52,8%) по сравнению с группой контроля (31,6%). Как правило, при осмотре таких пациенток обращают на себя внимание застойно-гиперемированные участки кожи, экхимозы, особенно в области коленных суставов.

Таким образом, по результатам исследования можно сделать вывод, что в исследуемой группе у 216-ти девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ оценка состояния кожи соответствовала всем описанным симптомам. Анализ полученных результатов указывает на существование прямой закономерности между наличием соединительнотканного дефекта и кожной патологией, выраженной следующими признаками: повышенная растяжимость кожи, «тонкая», «просвечивающая» кожа, рубец в виде «папиросной бумаги», широкие атрофические рубцы, множественные стрии, повышенная ломкость капилляров, застойно-гиперемированные участки кожи, экхимозы, особенно в области коленных суставов.

Малейшие проявления признаков патологии кожи, особенно в молодом возрасте, причиняют психологический дискомфорт, снижают коммуникативные свойства личности, формируют социальную дезадаптацию.

Можно предположить, что первые признаки НДСТ, которые проявляются в основном слабо выраженными гетерогенными симптомами и синдромами, чаще

других и на более ранней стадии можно выявить, внимательно исследуя кожные покровы, что позволит вовремя назначить профилактическое лечение.

Оптимальной тактикой ведения девочек-подростков с патологией кожи на фоне НДСТ является мультидисциплинарный подход, скоординированные усилия врачей разных специальностей, включая педиатра, терапевта, дерматолога.

Косметический синдром – это, когда пациенты с НДСТ предъявляли жалобы на дефекты внешности (низкий вес, деформации грудной клетки, искривление позвоночника, ног, гипотрофия мышц, необычная форма головы, неправильный рост зубов, варикозно расширенные вены). Девочки-подростки находились на учете у семейного врача. Были обследованы стоматологом, ортопедом, сосудистым хирургом, челюстно-лицевым хирургом, психотерапевтом по показаниям.

Пациентки тяжело переживают свои недостатки, тщательно скрывают их, что служит причиной формирования характерологических особенностей данной группы. Низкий вес отмечен у 38,0% девочек-подростков основной группы и 36,9% – в группе сравнения, в контрольной группе – 0 %. Диагностика астенического типа конституции это осмотр: узкая грудная клетка, эпигастральный уровень менее 90°.

Деформация грудной клетки, сколиоз, кифосколиоз у 67,4%, 36,9%, 0% соответственно. Искривления позвоночника и ног отмечали в таких же случаях и в том же проценте как и деформацию грудной клетки. Воронкообразная грудная клетка – самый распространенный порок развития грудины. Предполагается, что воронкообразная деформация возникает из-за генетически обусловленного изменения нормальной структуры хрящей и соединительной ткани. Существует несколько методов количественной оценки тяжести деформации при воронкообразной груди, которые обычно включают измерения расстояния от грудины к позвоночнику. Возможно, наиболее часто используемым методом является метод Халлера, который исследует отношение поперечного расстояния до переднезаднего расстояния, полученные на основании КТ. В системе Haller, оценка 3,25 или выше свидетельствовала о тяжелом дефекте, который требовал

хирургического вмешательства. Килевидная деформация, как вторая наиболее распространенная форма деформации, встречалась в 5 раз реже, чем воронкообразная грудная клетка. Деформация грудной клетки и позвоночника сопровождалась изменением хода ребер, ограничением экскурсии диафрагмы, что определяло уменьшение дыхательной поверхности легких. Для диагностики использовали рентгенографию грудной клетки, МРТ отделов позвоночника, консультации ортопеда, торакального хирурга.

Девочки-подростки, заметив у себя деформацию позвоночника, в силу застенчивости, как правило, об этом не рассказывают родителям. Помимо косметического дефекта подростка беспокоили головная боль, повышенная утомляемость, снижение концентрации внимания. Диагноз сколиоза выставлен врачом-ортопедом на основании осмотра и рентгеновских снимков у 10,7%.

Мышечная гипотония в 12,0% отмечена в основной группе, 10,7% – в группе сравнения, в контроле такой патологии не было. Необычная форма головы была у каждой третьей девочки-подростка обследуемых групп, в контрольной группе – не отмечено. Выпадение зубов, кариес был у половины девочек-подростков (56,5% – в основной группе, 52,4% – в группе сравнения, 27,5% – в контрольной группе).

Геморрагическая гематомезенхимальная дисплазия наблюдалась у 25,0%, 25,0%, 0% соответственно. Девочки-подростки предъявляли жалобы на петехиальные кровоизлияния, легкое образование гематом, кровотечения из десен, носовые кровотечения. При обследовании (развернутый анализ крови, коагулограмма) диагностируются различные гематологические синдромы (синдром Виллебранда, гиперагрегация тромбоцитов, первичный антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия).

Для выявления и определения степени выраженности изменений кожи, возникающих в процессе онтогенеза, использовали визуальную оценку макроморфологии кожи.

При осмотре девочек-подростков с НДСТ обращали внимание атрофические стрии у 42,0% в основной группе, 32,0% в группе сравнения, в

контрольной группе – 0%. Беременностей в обследуемых группах не было. Гиперрастяжимость кожи у 27,2% в обследуемых группах. Безболезненное оттягивание кожи на 3 см у девочек-подростков основной группы в области кисти у 15,0%, на лбу – у 6,0%, в области локтевого сустава – у 9,0%, латеральных концах ключицы – у 8,0%, в группе сравнения – 12,0%, 7,0%, 5,0% и 6,0% соответственно. В двух случаях в группе сравнения на коже кончика носа была складка. Тонкая просвечивающаяся кожа, легкоранимая наблюдалась у 20,0% – в основной группе, у 15,0% – в группе сравнения. В этих группах был особый тип заживления, в основном вторичное заживление с выраженным рубцом, иногда – келоид, но очень тонкие в виде папиросной бумажки. Экхимозы диагностировались у 17,0% в основной группе, 10,0% – группы сравнения. Кровоподтеки после пробы щепка были у 15,0% и 8,0% соответственно.

Таким образом, среди малых признаков НДСТ во всех группах преобладала разная патология: у девушек астеничный синдром встречался чаще; выпадение зубов, кариес, вегето-сосудистые дисфункции – также были чаще, чем в контрольной группе ($p > 0,05$) (Таблица 5). Склонность к образованию синяков, повышенная кровоточивость тканей были свойственны девушкам-подросткам основной группы, данная патология не диагностировалась в контрольной группе. Несмотря на высокую частоту такой патологии, как уплощение возведения стопы, достоверных отличий между группами не обнаружено, что можно объяснить влиянием постнатальных факторов (ношение правильной обуви, отсутствием профилактики плоскостопия, физической активностью). При проведении эпидемиологических исследований у девочек-подростков с применением клинических тестов установлена повышенная подвижность суставов почти у 15,0% обследованных. Суставная гипермобильность является одним из обычных клинических признаков НДСТ. С одной стороны, она может быть явлением физиологическим в определённом возрасте или на грани с физиологическим, если не носит генерализованного и выраженного характера. С другой стороны – гипермобильность суставов представляет собой патологическое явление, ведущее к нарушению деятельности опорно-двигательного аппарата, и в этом случае

именуется как «гипермобильный синдром». Под гипермобильностью понимают превышение необходимой в норме амплитуды движений в суставах.

Для объективной оценки состояния подвижности суставов различными исследователями предложены диагностические критерии. Наиболее известные из них – критерии С. Carter и J. Wilkinson (1969), в модификации Р. Beighton (1973). Критерии гипермобильности суставов: пассивное сгибание пястно-фалангового сустава 5-го пальца в обе стороны; пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе; переразгибание локтевого сустава свыше 10° ; переразгибание коленного сустава свыше 10° ; наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достают до пола.

Своеобразной разновидностью гипермобильности суставов является статическое плоскостопие. В его основе лежит слабость связочного аппарата суставов стопы. Плоскостопие проявлялось болями в ногах, затруднениями при ходьбе, оно нередко сочеталось с «натоптышами», отклонением 1 пальца стопы кнаружи. Причиной появления симптомов являлось исчерпание компенсаторных возможностей или увеличение абсолютной нагрузки (увеличение массы тела, изменение двигательного режима).

Признаками декомпенсированного плоскостопия могут быть как неспецифические – «разлитая» боль по всей стопе, быстрая утомляемость, тяжесть в стопах после нагрузки, так и поражение отдельных периартикулярных структур области стопы, возникающие как осложнения продольного, поперечного или комбинированного плоскостопия.

Нарушение амортизационной функции стопы приводило к повышенной нагрузке на суставы нижних конечностей и позвоночник и способствовало их вторичным дегенеративным изменениям. Диагноз плоскостопия устанавливали на основании визуального осмотра (характерно понижение и уплощение свода стопы), вычисления подометрического индекса и данных рентгенографии стоп в боковой проекции.

Диагностика плоскостопия включает также анализ внешнего вида обуви пациента – при продольном плоскостопии происходит снашивание внутреннего

края каблука и подошвы. Наиболее удобным из методов диагностики плоскостопия является плантография. Данный метод заключается в анализе отпечатка стопы при нагрузке.

Таблица 6 – Выраженность больших признаков НДСТ у девочек-подростков

Признаки	Группы						Уровень значимости различий			
	основная (N = 92)		сравнения (N = 84)		контроль- ная (N = 40)		$P_{0-к}$	$P_{с-к}$	$P_{0-с}$	$P_{ос-к}$
	<i>n</i>	<i>M</i> (%)	<i>n</i>	<i>M</i> (%)	<i>n</i>	<i>M</i> (%)				
Сколиоз, кифоз, кифосколиоз	62	67,4	56	66,7	0	0,0	1,0E-12	9,1E-06	5,2E-05	1,1E-09
Воронкообраз- ная грудная клетка	31	33,7	30	35,7	1	2,5	1,2E-04	6,5E-05	7,8E-01	4,9E-05
Плоскостопие 1-2 степени	25	27,2	24	28,6	3	7,5	1,1E-02	7,9E-03	8,4E-01	6,6E-03
Хронический гастрит, дуоденит, панкреатит, холецистит	51	55,4	48	57,1	12	30,0	8,8E-03	1,0E-02	9,7E-01	6,0E-03
Перегородка в желчном пузыре	20	21,7	16	19,0	1	2,5	2,0E-01	1,2E-02	9,3E-01	9,2E-03
Гастродуоден- альный рефлюкс	16	17,4	14	16,7	1	2,5	1,9E-02	2,4E-02	9,0E-01	1,8E-02
Пролапс митрального клапана	11	14,1	12	14,3	1	2,5	4,6E-02	4,5E-02	6,5E-01	5,5E-02
Пролапс генитальный грыжи	9	9,8	8	9,5	0	0,0	4,0E-02	4,4E-02	9,5E-01	4,1E-02
Сумма баллов	204		164		12					

Выраженность больших признаков НДСТ у девочек-подростков (%)



Рисунок 14 – Доля пациенток с данными большими признаками НДСТ

Примечание – N – число пациенток в группе, n – число пациенток с данным фактором, $M = n/N$ – доля пациенток с данным фактором, $m = 1,96\sqrt{M(1-M)/N}$ – погрешность определения доли пациенток с данным фактором при уровне значимости $p = 0,05$, p_{o-k} – уровень значимости различия основной и контрольной групп по данному фактору, p_{c-k} – группы сравнения и контрольной группы, p_{o-c} – основной группы и сравнения, p_{oc-k} – объединённым основной группой и группой сравнения и контрольной группой. Если $p < 0,05$, то принято считать, что выборки относятся к двум разным совокупностям.

Среди тяжелых признаков НДСТ в основной группе и группе сравнения преобладал синдром патологии пищеварительной системы – 51(55,4%) и 48 (57,1%) соответственно (Таблица 6, Рисунок 14).

Для данного синдрома были характерны жалобы на боли в животе различной локализации, изжогу, отрыжку, вздутие живота, неустойчивый стул. Как правило, в этих случаях выставлялся диагноз дискинезия желудочно-кишечного тракта, дуоденогастральные и гастроэзофагальные рефлюксы, несостоятельность сфинктеров, дивертикул пищевода, кишечника, грыжи пищеварительного отверстия диафрагмы, короткий пищевод, трансверзоптоз, гастроптоз, долихосигма, мегаколон, спланхноптоз.

У девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ в анамнезе у почти 100% были указания на аллергические реакции, склонность к простудным, затяжным, хроническим либо часто рецидивирующим заболеваниям инфекционного генеза, торпидных к традиционной терапии (респираторные инфекции, герпетические инфекции).

Среди тяжелых признаков НДСТ в основной группе имели место грыжи в 9 (9,78%) случаях. Диагностировался также у них диастаз прямых мышц живота и расширение пупочного кольца как предикторы грыж.

Аналогичные данные встречаются и в отечественной литературе: основными проявлениями НДСТ считаются пролапс митрального клапана, гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи и изменения в полости рта (дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, аномалии отдельных зубов, зубных рядов, аномалии прикуса) (Таблица 6).

Анализируя данные литературы по морфотипическим проявлениям НДСТ, трудно выделить сообщения о механизмах развития конкретных клинических проявлений и о патогенезе НДСТ. Некоторые проявления НДСТ имеют, очевидно, 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, маточные

кровотечения пубертатного периода и т. д.), формированием репродуктивных нарушений (недостаточностью рецепторного аппарата железистого эпителия, недоразвитием, гипоплазией и гипофункцией репродуктивных органов, склонностью к тромбообразованию).

Таблица 7 – Корреляционная матрица выраженности малых признаков НДСТ у девочек-подростков, рассчитанная с использованием непараметрического метода Пирсона хи-квадрат.

№	Показатель	1	2	3	4	5	6	7	8
1	Астеничный тип сложения, дефицит массы	1	0,410	0,539	0,773	0,539	0,410	0,732	0,346
2	Мышечная гипотония	0,410	1	0,912	0,753	0,912	1,000	0,386	0,954
3	Возведение стопы	0,539	0,912	1	0,823	1,000	0,900	0,431	0,847
4	Склонность к синякам, повышенная кровоточивость	0,773	0,753	0,823	1	0,789	0,667	0,553	0,604
5	Вегетососудистые дисфункции	0,539	0,912	1,000	0,789	1	0,900	0,431	0,847
6	Нарушается сердечный ритм	0,410	1,000	0,900	0,667	0,900	1	0,386	0,954
7	Выпадение зубов, кариес	0,732	0,386	0,431	0,553	0,431	0,386	1	0,129
8	Высокое плоское нёбо, заячья губа	0,346	0,954	0,847	0,604	0,847	0,954	0,129	1

Примечания

1. Для всех значений уровень значимости $p = 0,05$.
2. При значениях коэффициента корреляции меньше 0,3 корреляционная связь считается слабой, от 0,3 до 0,5 – умеренной, от 0,5 до 0,7 – заметной, от 0,7 до 0,9 – высокой, больше 0,9 – весьма высокой.

Таблица 8 – Корреляционная матрица выраженности больших признаков НДСТ у девушек-подростков, рассчитанная с использованием непараметрического метода Пирсона хи-квадрат

Показатель	1	2	3	4	5	6	7	8
Сколиоз, кифоз, кифосколиоз	1	0,616	0,704	0,616	0,829	0,868	0,946	0,969
Воронкообразная грудная клетка,	0,616	1	0,879	1,000	0,698	0,639	0,522	0,397
Плоскостопие 1-2 степени	0,704	0,879	1	0,886	0,829	0,774	0,661	0,538
Хронический гастрит, дуоденит, панкреатит, холецистит	0,616	1,000	0,886	1	0,698	0,639	0,522	0,397
Перегородка в жёлчном пузыре	0,829	0,698	0,829	0,698	1	0,952	0,853	0,744
Гастродуоденальный рефлюкс	0,868	0,639	0,774	0,639	0,952	1	0,906	0,803
Пролапс митрального клапана	0,946	0,522	0,661	0,522	0,853	0,906	1	0,908
Пролапс генитальный грыжи	0,969	0,397	0,538	0,397	0,744	0,803	0,908	1

Примечания

1. Для всех значений уровень значимости $p = 0,05$.
2. При значениях коэффициента корреляции меньше 0,3 корреляционная связь считается слабой, от 0,3 до 0,5 – умеренной, от 0,5 до 0,7 – заметной, от 0,7 до 0,9 – высокой, больше 0,9 – весьма высокой.

Таким образом, на основании проведенного нами исследования среди малых признаков НДСТ во всех группах преобладала одна и та же патология, однако у девушек-подростков астенический синдром встречался в два раза чаще; выпадение зубов, кариес, вегето-сосудистая дисфункция в 1,6 раз чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Склонность к образованию синяков, повышенная кровоточивость тканей были свойственны девушкам-подросткам основной

группы и не диагностированы в контрольной группе. Несмотря на высокую частоту такой патологии как уплощение свода стопы, достоверных отличий между группами не обнаружено как в основной группе, так и в группе сравнения были приблизительно в одинаковом проценте случаев, а нарушение менструального цикла было у всех обследованных девочек-подростков. Таким образом, НДСТ остается недостаточно изученной проблемой, что обусловлено ее клинической гетерогенностью, отсутствием единой терминологии, общепринятых критериев диагностики и оценки степени тяжести.

При проведении корреляционного анализа малых признаков у девочек-подростков выявлено, что между полученными показателями возведением стопы и мышечной гипотонией имеется весьма высокая корреляция 0,9. Такая же корреляция отмечалась между вегетососудистой дисфункцией и мышечной гипотонией. Мышечная гипотония также была в весьма высокой корреляции у девочек-подростков с высоким плоским небом (Таблица 7).

При изучении корреляционной матрицы выраженности больших признаков НДСТ у девочек-подростков (Таблица 8) диагностировано, что пролапс митрального клапана и генитальные грыжи имеют весьма высокий коэффициент корреляции – 0,9. Гастродуоденальный рефлюкс и перегородка в жёлчном пузыре находились в весьма высокой корреляции – 0,9. Такой же коэффициент корреляции был у девочек-подростков со сколиозом, кифозом и пролапсом митрального клапана.

Интерес к дисплазии соединительной ткани (ДСТ) продиктован широким распространением данной проблемы в популяции, полисистемностью поражения, прогрессирующим характером течения, сопутствующей соматической патологией, высокой инвалидизацией, потерей трудовых ресурсов. Следует отметить, что ДСТ делятся на 2 группы: дифференцированные и недифференцированные. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (НДСТ) диагностируются тогда, когда у пациента набор клинических признаков не укладывается ни в одно из наследственных моногенных

заболеваний. НДСТ – это генетически гетерогенная группа нозологических форм, ассоциированных с развитием многочисленных хронических заболеваний.

Выводы:

– Признаки НДСТ были с одинаковой частотой у девочек-подростков основной группы и группы сравнения и чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

– Малые признаки НДСТ у девочек-подростков основной группы (169) и сравнения (148) были достоверно чаще, чем в контрольной группе (12). Большие признаки чаще встречались в основной группе (204), чем в группе сравнения (164) и достоверно чаще, чем в контрольной.

– При изучении корреляционной матрицы малые признаки НДСТ у девочек-подростков имели коэффициент корреляции 0,9 в случае мышечной гипотонии, вегетососудистой дистонии, нарушении сердечного ритма и так же 0,9 в корреляционной матрице больших признаков.

– Полученные результаты свидетельствуют о системном поражении, поскольку соединительная ткань находится практически во всех органах и системах и выполняет важные функции, у 63,0% основной группы была аменорея у девочек-подростков с астеническим синдромом, а у 35,0% – пубертатные маточные кровотечения со склонностью к синякам и повышенной кровоточивостью.

4.2. Особенности гормонального фона и ультразвуковой картины внутренних гениталий у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Девочки-подростки с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани являются группой риска по дальнейшему осуществлению репродуктивной функции и с ранних этапов онтогенеза нуждаются в наблюдении и коррекции нарушений метаболизма соединительной ткани и гормональных сдвигов. Частота генитальной патологии у девочек и девушек-подростков

значительно выше, чем об этом привыкли думать педиатры. По данным Э. К. Борисовой и соавт. (2009), наиболее распространенными вариантами патологии у подростков, проживающих в городе, являются воспалительные болезни тазовых органов (31,2%), нарушения менструального цикла (26,0%), нейроэндокринные нарушения (25,0%), невоспалительные болезни половых органов (7,6%) и спайки в малом тазу (6,1%).

Одной из форм нарушения менструального цикла у девочек-подростков на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани является ПМК (31,5%). В последнее время отмечается тенденция к трехкратному повышению удельного веса тяжелых форм кровотечений. Наиболее значимым фактором, оказывающим это влияние является патология у матерей: частые ОРВИ (45,7%), патология желудочно-кишечного тракта (34,8%), патология ЛОР (41,3%), миопия высокой степени (47,8%). У обследованных матерей девочек-подростков было по 3–4 признака НДСТ – кариес, плоскостопие, сколиоз был у каждой третьей матери.

У девочек-подростков с ПМК на фоне НДСТ имеется затруднение социальной адаптации в сочетании с некоторой сенситивностью и тенденцией к самоутверждению, что порождает подозрительность, враждебное или презрительное отношение к окружающим, упрямство. Это обуславливает трудности в межличностных связях. Пониженная самооценка, пессимистическое настроение имеют выраженный и стабильный характер и сочетаются с постоянной внутренней напряженностью, тревогой, страхами. Они имеют ановуляторный менструальный цикл и разнонаправленную выработку ФСГ и ЛГ. Не последнюю роль здесь играют эстрогены, которые накладывают отпечаток на психику, определяя женские психологические черты настолько характерно, что были признаны четвертыми половыми признаками.

При длительных и необильных маточных кровотечениях целесообразно исследование цитокинового статуса, поскольку последовательность изменений содержания интерлейкинов позволяет объективно судить о патологических процессах, происходящих в организме. Это заключение дает основание проводить исследования содержания цитокинов у девочек группы высокого риска по

развитию ПМК. Нами впервые произведено исследование цитокинов у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.

Уровень содержания цитокинов может меняться в ответ не только на ПМК, но и на изменение уровня стероидных гормонов.

Таблица 9 – Корреляционная матрица показателей изучаемых гормонов и цитокинов у девочек-подростков, рассчитанная с использованием параметрического метода Пирсона

			Цитокины							
			IL-1-β	IL-4	IL-6	IL-10	IL-17A	TNF	RANKL	OPG
Гормоны	11-13 лет	ЛГ	-0,01	0,06	-0,63	-0,12	-0,13	0,25	-0,33	-0,39
		ФСГ	-0,13	-0,10	-0,76	-0,25	-0,27	0,10	-0,46	-0,51
		Эстрадиол	0,50	0,48	0,95	0,60	0,63	0,28	0,77	0,79
		Тестостерон	0,52	0,49	-0,26	0,38	0,36	0,59	0,19	0,08
		Пролактин	0,89	0,85	0,92	0,92	0,94	0,69	0,99	0,94
		Прогестерон	0,20	0,17	0,80	0,32	0,34	-0,03	0,52	0,57
	14-16 лет	ЛГ	0,10	0,12	-0,61	-0,04	-0,05	0,30	-0,25	-0,32
		ФСГ	-0,02	-0,01	-0,71	-0,16	-0,17	0,18	-0,37	-0,43
		Эстрадиол	0,44	0,42	0,92	0,55	0,57	0,21	0,73	0,75
		Тестостерон	0,83	0,69	0,30	0,73	0,71	0,64	0,67	0,56
		Пролактин	0,61	0,58	0,96	0,69	0,71	0,37	0,84	0,84
		Прогестерон	0,20	0,16	0,80	0,32	0,33	-0,04	0,52	0,57

Примечания

1. Для всех значений уровень значимости $p = 0,05$.
2. При значениях коэффициента корреляции меньше 0,3 корреляционная связь считается слабой, от 0,3 до 0,5 – умеренной, от 0,5 до 0,7 – заметной, от 0,7 до 0,9 – высокой, больше 0,9 – **весьма высокой**.

Внедрение в практическое здравоохранение нового патогенетически обоснованного подхода к ведению девочек-подростков с ПМК, предусматривающего выделение их в группы повышенного риска, своевременную диагностику патологических отклонений с учетом цитокиновых показателей, адекватную терапию с индивидуальным подбором гормональных средств в зависимости от имеющихся нейро-обменно-эндокринных нарушений в

организме и соматического здоровья девочек, комплексную реабилитацию, позволяет повысить эффективность лечебных мероприятий, направленных на нормализацию деятельности репродуктивной системы и сохранение здоровья будущих матерей.

Первичная 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%). Результаты проведенного исследования убедительно показали, что первичная дисменорея у девочек-подростков ассоциируется с высокой тревожностью. Состояние психоэмоционального статуса изучали путем тестирования по шкале самооценки уровня тревожности (Спилбергер Ч. Д., Ханин Ю.Л., 1976).

Степень тяжести клинических проявлений усугубляется при НДСТ и гипомagneмией, поэтому первая роль в лечении принадлежит компенсации гипомagneмией. Кроме того, не последнюю роль играют фенотипические признаки – астенический тип конституции (38,0%), так как физическое развитие определяет состояние здоровья организма. При хронической тазовой боли любого происхождения, в том числе менструальной, пристального внимания заслуживает патология опорно-двигательного аппарата. Деформация позвоночного столба в пояснично-крестцово-копчиковом отделе также стимулирует тазовую боль (67,4%).

Астенический синдром сопровождался не только дисменореей, но чаще аменореей, которая при правильном питании и режиме труда и отдыха восстанавливалась. Следует отметить, что у данной группы девочек-подростков наблюдались высокие темпы снижения минеральной плотности костной ткани, что связано так же с дефицитом эстрогенов, подкласса стероидных половых гормонов, синтезируемых в основном фолликулами яичников.

Эстрогены образуются в организме путем сложной ферментативной реакции из андрогенов: эстрадиол – из тестостерона, а эстрон – из андростендиона

под воздействием фермента ароматазы. Эстрогены, являясь основными половыми гормонами женщины, обеспечивают формирование женского фенотипа, развитие молочных желез и оволосение по женскому типу. Они стимулируют развитие матки, маточных труб, влагалища, стромы и протоков молочных желез, пигментацию в области сосков и половых органов, формирование вторичных половых признаков по женскому типу, рост и закрытие эпифизов длинных трубчатых костей. Способствуют своевременному отторжению эндометрия и регулярным маточным кровотечениям, в больших концентрациях вызывают гиперплазию и кистозно-железистое перерождение эндометрия, подавляют лактацию, угнетают резорбцию костной ткани, стимулируют синтез ряда транспортных белков (тироксинсвязывающий глобулин, транскортин, трансферрин, протеин, связывающий половые гормоны), фибриногена. Оказывают прокоагулянтное действие, индуцируют синтез в печени витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижают концентрацию антитромбина III. Эстрогены повышают сывороточные концентрации тироксина, железа, меди. Оказывают антиатеросклеротическое действие, увеличивают содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов, уменьшают содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина. Эстрогены модулируют чувствительность рецепторов к прогестинам и симпатическую регуляцию тонуса гладкой мускулатуры, стимулируют переход внутрисосудистой жидкости в ткани и вызывают компенсаторную задержку натрия и воды. В больших дозах препятствуют деградации эндогенных катехоламинов, конкурируя за активные рецепторы катехол-О-метилтрансферазы.

Основные функции эстрадиола в овуляторном цикле:

1) главное звено в цепи отрицательной обратной связи, подавляющей секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), и таким образом обеспечивающей выбор доминантного фолликула и предотвращающей мультифолликулярный рост в среднюю и позднюю фолликулярные фазы цикла;

2) триггер пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) в середине цикла, инициирующий механизм положительной обратной связи, когда концентрации эстрадиола достигают порогового значения;

3) действует как гормон роста в развитии эндометрия.

Концентрация эстрадиола наименьшая в период менструации. ФСГ индуцирует рост фолликула, что приводит к быстрому подъему концентрации эстрадиола в середине фолликулярной фазы. Стабильно высокий уровень эстрадиола в позднюю фолликулярную фазу индуцирует пик ЛГ.

После овуляции концентрация эстрадиола временно снижается, но поддерживается активностью желтого тела. С исчезновением желтого тела концентрация эстрадиола быстро падает до базального уровня и стимулирует секрецию ФСГ непосредственно перед менструацией. Эстрогены необходимы для полноценной жизни женщины, ее здоровья и возможности осуществлять репродуктивную функцию – беременеть, вынашивать ребенка, рожать, кормить его грудью. Эстрогены являются гормонами женственности: им обязана половина ряда женских соматических характеристик, таких как внешний вид кожных покровов, женское распределение волос, женская морфология скелета, жировые распределения.

Для психоэмоционального статуса девочек-подростков с первичной дисменореей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани были характерны высокие и средние баллы реактивной ($45,3 \pm 0,9$ и $36,3 \pm 1,4$; $p < 0,001$) и личностной тревожности ($49,9 \pm 0,6$ и $41,4 \pm 1,0$; $p < 0,001$). Среди них чаще встречались высокий уровень реактивной ($52,5 \pm 4,6\%$ и $30,0 \pm 4,6\%$; $p < 0,01$) и личностной ($76,7 \pm 3,9\%$ и $44,4 \pm 5,2\%$; $p < 0,001$) тревожности. Для нейровегетативного статуса у этих девочек-подростков характерна вегетативная дисфункция (100%) с преобладанием в $87,5 \pm 3,0\%$ случаев симпатикотонической активности.

По зарубежным сведениям, до 50,0% всех девочек-подростков в той или иной степени переживают эпизоды менструальных дисфункций (дисфункциональные маточные кровотечения, дисменорею, аменорею,

предменструальный синдром). Важным маркером состояния репродуктивной функции девушек служит характеристика менструального цикла. Это интегральный показатель состояния собственно репродуктивной системы, соматического здоровья, состояния эндокринной системы, механизмов регуляции менструально-овариальной функции, психического здоровья и социального благополучия.

Период полового созревания – это критический период постнатального развития женского организма, когда формируются связи, обеспечивающие взаимодействие пяти основных уровней репродуктивной системы, происходит интенсивное развитие и систематизация подкорковых структур мозга, ответственных за гормональную регуляцию жизнедеятельности организма. У девочек он продолжается с 9–10 до 15–16 лет, в этот период увеличивается выработка половых гормонов и происходит быстрый рост органов половой системы. В этот период начинается созревание фолликулов и овуляция (выброс зрелых яйцеклеток). К 12–13 годам, как правило, устанавливаются регулярные менструации.

Эхография позволяет надежно оценить анатомические особенности и состояние внутренних гениталий девочек-подростков с преждевременным или поздним половым созреванием. В процессе полового созревания изменяются не только размеры матки, но и ее форма, отношения между длиной тела и шейкой, формируется функциональный шар-эндометрий. Высокая диагностическая ценность и безопасность УЗИ делают его методом выбора при патологии органов малого таза у девочек и девушек-подростков.

Ряд известных российских и зарубежных авторов исследовал размеры и структуру репродуктивных органов у девушек в подростковом возрасте. По данным В. Н. Демидова (1990), Timor-Tritsch I. E. (2004), B. Blok (2005), эхография дает более надежную информацию о созревании фолликулов, чем гормональное исследование экскреции эстриола, так как несколько незрелых фолликулов суммарно могут обеспечивать нормальный уровень эстрогенов.

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.

Таблица 10 – Эхографическая характеристика размеров внутренних гениталий девочек подростков ($M \pm m$)

Размер		Основная группа (92)		Группа сравнения (84)		Контрольная группа (40)		P_{o-k}	P_{c-k}	P_{o-c}	P_{oc-k}
		11-13	14-16	11-13	14-16	11-13	14-16				
Тело матки	длина, см	4,01±0,06	4,51±0,06	4,12±0,08	4,51±0,09	4,22±0,17	4,81±0,16	5,8E-07	4,0E-05	2,4E-02	9,1E-09
	передне-задний, см	2,64±0,12	2,75±0,13	2,58±0,13	2,72±0,13	3,12±0,14	3,24±0,15	1,2E-04	7,4E-05	5,7E-01	4,7E-05
	ширина, см	3,82±0,1	4,0±0,1	3,96±0,14	4,10±0,14	4,1±0,1	4,31±0,14	6,1E-03	7,9E-02	1,7E-01	1,3E-02
	K1 длина тела матки / длина шейки матки	1,50±0,03	1,21±0,02	1,60±0,03	1,51±0,03	1,96±0,07	1,93±0,01	8,6E-05	3,3E-06	3,1E-02	1,5E-07
Шейка матки	длина, см	3,26±0,07	3,18±0,07	3,29±0,08	3,22±0,07	2,64±0,13	2,71±0,12	6,5E-06	3,8E-06	4,5E-01	1,0E-05
	ширина, см	1,94±0,03	2,20±0,04	1,91±0,04	2,10±0,06	2,58±0,14	2,69±0,13	4,0E-05	7,9E-06	1,2E-01	4,3E-06
	K2 длина шейки матки / ширина шейки матки	1,68±0,05	1,45±0,04	1,70±0,05	1,61±0,06	1,00±0,07	1,01±0,04	4,2E-05	3,0E-08	2,1E-01	3,4E-11
Правый яичник	длина, см	3,00±0,06	2,01±0,05	2,90±0,05	3,10±0,07	3,21±0,07	3,29±0,08	2,0E-02	2,6E-03	7,7E-02	3,2E-03
	толщина, см	2,80±0,06	2,84±0,05	2,79±0,07	2,84±0,05	2,56±0,09	2,71±0,09	1,0E-02	1,2E-02	8,8E-01	1,1E-02
	ширина, см	2,00±0,03	2,10±0,03	2,10±0,05	2,15±0,05	2,19±0,07	2,25±0,07	2,9E-04	2,6E-02	1,0E-03	1,2E-03
	объем, см ³ х 0,523	2,72±0,17	6,2±0,2	2,89±0,21	6,3±0,3	4,1±1,32	5,4±0,3	2,6E-02	3,0E-01	4,7E-02	8,3E-02
Левый яичник	длина, см	2,3±0,1	2,5±0,2	2,50±0,06	2,61±0,04	3,31±0,13	3,49±0,12	1,3E-06	3,8E-06	1,0E-01	1,8E-07
	толщина, см	2,52±0,09	2,61±0,09	2,61±0,09	2,68±0,09	2,31±0,13	2,66±0,14	4,5E-01	1,6E-01	1,8E-01	2,6E-01
	ширина, см	2,20±0,06	2,21±0,06	2,19±0,07	2,23±0,07	2,35±0,11	2,21±0,11	2,2E-01	2,6E-01	8,9E-01	2,2E-01
	объем, см ³ х 0,523	2,80±0,17	6,2±0,2	2,87±0,26	6,3±0,4	4,1±1,33	5,4±0,4	1,1E-01	4,4E-01	8,1E-02	2,1E-01

Примечание – Вероятность отсутствия различий между группами рассчитана с использованием параметрического критерия Стьюдента: p_{o-k} – вероятность различия между основной и контрольной группами, p_{c-k} – между группой сравнения и контрольной группой, p_{o-c} – между основной группой и группой сравнения, p_{oc-k} – между объединёнными основной группой и группой сравнения и контрольной группой. Если $p < 0,05$, то принято считать, что выборки относятся к двум разным совокупностям.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили в положении лежа на спине продольным и поперечным сканированием на аппарате «Aloka SSD» – 1400 с использованием конвексного датчика 3,5 МГц по общепринятой методике с предварительной подготовкой кишечника и наполненным мочевым пузырем. Эхографическое измерение размеров матки (длины, ширины, предне-заднего размера, длины шейки матки) и каждого яичника (длины, ширины, толщины), величины эндометрия проведено на 5–7-й дни менструального цикла (Таблица 10).

Сопоставление эхографических размеров шейки матки с телом матки использовали для определения степени зрелости внутренних половых органов. При динамическом мониторинге за состоянием яичников оценивалась эхоструктура яичников. Количество полостных фолликулов, подсчитанное в продольной плоскости сканирования и превышающее 15, расценивалось как патологическое. Их размер определялся на 5–7-й день менструального цикла и считался нормальным при диаметре не более 8 мм. Объем яичников рассчитывался по стандартной формуле: $V=0,5236LWT$, где: L – продольный, W – передне-задний, T – поперечный размер яичника. Объем яичников расценивался как увеличенный, если он превышал 6 см³.

Доверительный интервал результатов отдельных измерений m даётся с уровнем значимости $p = 0,05$.

Для нормального распределения при $N = 92$ дисперсия скоса $D(A) = \frac{6(N-1)}{(N+1)(N+3)} = 0,062$, дисперсия эксцесса $D(E) = \frac{24(N-2)(N-3)N}{(N-1)^2(N+3)(N+5)} = 0,232$.

Все распределения для основной группы можно рассматривать как нормальные, так как для всех факторов $|A| < 3\sqrt{D(A)} = 0,746$ и $|E| < 3\sqrt{D(E)} = 2,407$.

Для нормального распределения при $N = 84$ дисперсия скоса $D(A) = \frac{6(N-1)}{(N+1)(N+3)} = 0,067$, дисперсия эксцесса $D(E) = \frac{24(N-2)(N-3)N}{(N-1)^2(N+3)(N+5)} = 0,251$.

Все распределения для группы сравнения можно рассматривать как нормальные, так как для всех факторов $|A| < 3\sqrt{D(A)} = 0,779$ и $|E| < 3\sqrt{D(E)} = 2,505$.

Для нормального распределения при $N = 40$ дисперсия скоса $D(A) = \frac{6(N-1)}{(N+1)(N+3)} = 0,133$, дисперсия эксцесса $D(E) = \frac{24(N-2)(N-3)N}{(N-1)^2(N+3)(N+5)} = 0,459$.

Все распределения для контрольной группы можно рассматривать как нормальные, так как для всех факторов $|A| < 3\sqrt{D(A)} = 1,093$ и $|E| < 3\sqrt{D(E)} = 3,386$.

По полученным данным, у девочек-подростков КШ был ниже, чем в контрольной группе и особенно у 11–13 летних, что говорило о задержке созревания шейки матки.

Известно, что в процессе полового созревания изменяется форма матки, то есть изменяются ее параметры, длина, ширина, передне-задний размер. О развитии шейки матки мы судили используя КМ: отношение длины шейки матки к ее ширине. В основной группе он был равен 1,54 для 11–13 летних, 1,29 для 14–16 летних, в группе сравнения – 1,62 и 1,54 соответственно, но значение КМ в контрольной группе во всех возрастных группах было достоверно ниже и составило 1,0 ($p < 0,05$).

Таким образом, по данным УЗИ у обследованных девочек-подростков основной группы и группы сравнения шейка была тоньше и длиннее, чем в контрольной группе, что говорило о нарушении процесса ее формирования.

Достоверных данных среди показателей длины, толщины яичников между группами выявлено. Длина правого яичника варьировала от $3,26 \pm 0,06$ у 11–13 летних и между $2,9 \pm 0,05$ – $3,1 \pm 0,07$ см в группе 14–16 летних.

Показатели передне-заднего размера яичника у 11–13 летних были в диапазоне $2,3 \pm 0,2$ – $2,5 \pm 0,2$; $2,5 \pm 0,06$ – $2,6 \pm 0,04$ в возрастной группе 14–16 летних ($p < 0,05$). Не выявлено достоверных различий в размерах правого и левого яичников, как среди групп, так и между группами возрастных категорий (Таблица 10).

Несмотря на отсутствие достоверных отличий в размерах яичников среди групп у девочек-подростков с НМЦ на фоне ДСТ наблюдались «крайние» варианты: увеличение объема яичника больше $6,2 \text{ см}^3$ (мультифолликулярная эхокартина) или уменьшение объема до $4,9 \text{ см}^3$.

Формирование доминантного фолликула в основной группе и группе сравнения наблюдалось в 1,8 раза реже, чем в контрольной ($p < 0,05$), а несколько доминантных фолликулов в 1,9 и 1,8 раза чаще (Таблица 10).

Таким образом, предпосылки для овуляции были у 52,3 и 51,8% случаев в основной группе, группе сравнения и достоверно чаще – в контрольной ($p < 0,05$).

В процессе полового созревания изменяются не только размеры матки, но и ее форма, отношения между длиной тела и шейкой, формируется функциональный шар-эндометрий.

В пубертатный период матка цилиндрическая (58,0% случаев) или грушевидная (32,0% случаев), переднее-задний размер шейки матки равен переднее-заднему размеру тела матки. Длина тела матки у девочек-подростков основной группы в 11–13 лет $3,9 \pm 0,06$; 14–16 – $4,05 \pm 0,06$, приблизительно те же данные были в группе сравнения ($4,10 \pm 0,08$; и $4,5 \pm 0,09$ см, соответственно), но были несколько меньше, чем в контрольной группе.

Показатели ширины тела матки в основной группе и группе сравнения не отличались, но показатели были меньше, чем в контрольной группе ($p > 0,05$).

Значение передне-заднего размера матки у девочек-подростков 11–13 лет основной группы и группы сравнения не отличались, такая же тенденция была в группе 14–16 лет. Что касается контрольной группы, то в обеих возрастных группах показатели были выше. При p между группой сравнения и контрольной $5,8E-0,7$, между основной группой и группой сравнения – $4,0E-0,5$.

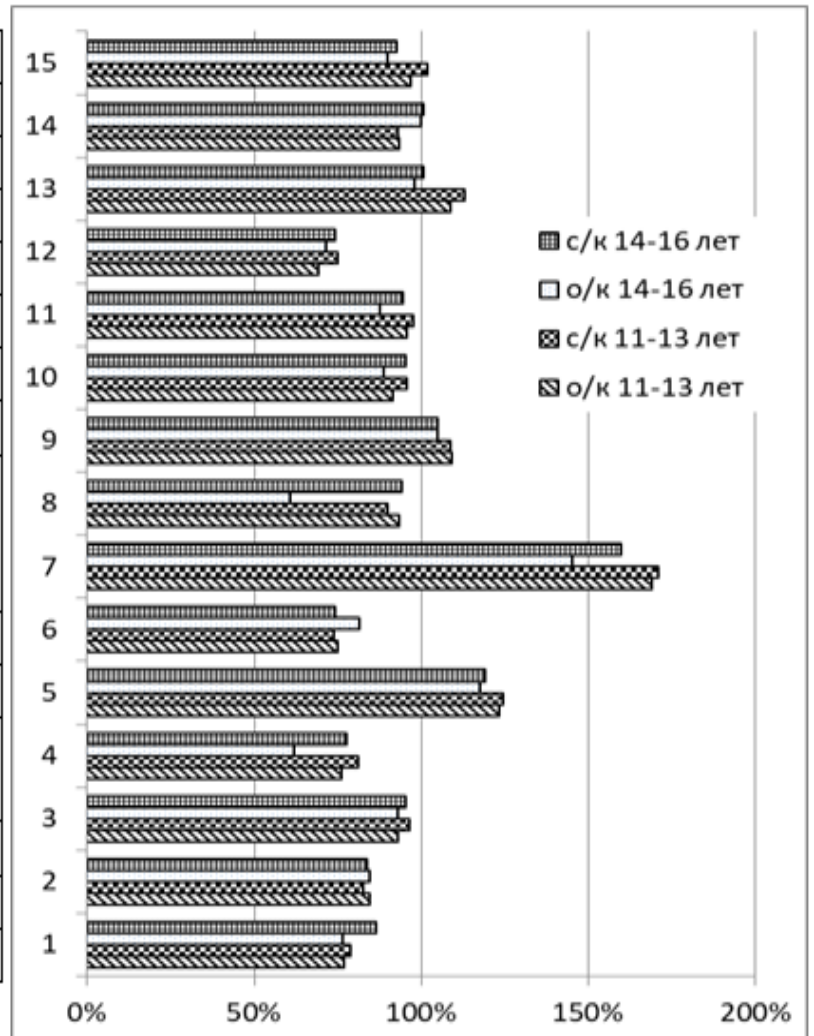
Подобная закономерность наблюдалась относительно параметров ширины шейки матки: при p между группой сравнения и контрольной – $4,0E-0,5$, между основной группой и группой сравнения – $4,5E-0,1$.

Противоположная тенденция прослеживалась относительно длины шейки матки. Показатели длины шейки матки у девочек подростков 11–13 лет основной

группы и группы сравнения не отличались, такая же тенденция отмечалась и в группе 14–16 летних, но они были выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Основное отличие было в показателях отношения длина тела матки к длине шейки матки (КШ). В основной группе $1,5 \pm 0,03$ и группе сравнения $1,6 \pm 0,03$ для 11–13 и 14–16 летних соответственно, в контрольной группе $1,96 \pm 0,07$ что было выше ($p < 0,05$).

Левый яичник	объем, см ³ x0,523
	ширина, см
	толщина, см
	длина, см
Правый яичник	объем, см ³ x0,523
	ширина, см
	толщина, см
	длина, см
Шейка матки	К2
	длина шейки матки/ ширина шейки матки
	ширина, см
	длина, см
Тело матки	К1 длина тела матки/ длина шейки матки
	ширина, см
	передне-задний, см
	длина, см



Примечание — о/к — отношение характеристики основной группы к характеристикам контрольной группы, с/к — характеристик группы сравнения к характеристикам контрольной группы.

Рисунок 15 – Эхографические характеристики размеров внутренних гениталий девочек подростков

Нарушения менструального цикла сопровождаются клиническими проявлениями избытка андрогенов, несколько позднее – манифестацией клинических, гормональных и инструментально-морфологических признаков синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Истинную частоту СПКЯ в этом возрасте установить довольно сложно, что обусловлено отсутствием общепринятой схемы обследования подростков с НМЦ и СПКЯ для выделения четких критериев диагностики заболевания. Так, например, до сих пор для оценки состояния внутренних половых органов у подростков применяют сканирование через переднюю брюшную стенку с использованием методики «наполненного мочевого пузыря», где акустическое окно, обеспечивающее визуализацию внутренних органов, увеличивая расстояние между датчиком и объектом исследования, приводит к погрешностям измерения в зоне интереса, затрудняет интерпретацию полученных данных. Врачи-клиницисты часто сталкиваются с гипердиагностикой ПКЯ в результате субъективизма в интерпретации эхограмм.

Нами проведено исследование, где в ходе трансабдоминальной эхографии у подростков с регулярными менструациями также обнаружены признаки ПКЯ. Адекватная коррекция НМЦ у пациенток с СПКЯ уже в подростковом периоде решает не только текущие медицинские задачи, но и служит профилактикой отдаленных осложнений этого состояния, улучшая репродуктивную функцию, в дальнейшем повышая качество жизни, снижая заболеваемость и смертность.

Нами проведено изучение некоторых гормонов у девочек 11–16 лет (Таблица 11). При этом отмечено, что ФСГ у девочек основной группы был выше, чем в контрольной группе. У подростков группы сравнения ФСГ был также выше, чем в контроле. При p между основной группой и контрольной $1,7E-0,3$ и между основной группой и группой сравнения – $9,0E-0,1$.

Таблица 11 – Показатели изучаемых гормонов у обследованных пациенток ($M \pm m$)

Гормон	Основная группа, n = 92		Группа сравнения, n = 84		Контрольная группа, n = 40		p_{o-k}	p_{c-k}	p_{o-c}	p_{oc-k}
	11-13 лет	14-16 лет	11-13 лет	14-16 лет	11-13 лет	14-16 лет				
ЛГ, МЕ/л	2,1±0,2	4,2±0,1	2,4±0,4	4,1±0,1	2,90±0,01	3,8±0,2	1,7E-03	3,1E-03	9,0E-01	4,9E-04
ФСГ, МЕ/л	3,21±0,01	2,60±0,01	3,30±0,01	2,60±0,01	3,00±0,01	3,10±0,01	4,9E-03	6,6E-03	1,8E-04	8,6E-01
Эстрадиол, нмоль/л	0,13±0,01	0,14±0,01	0,14±0,01	0,17±0,01	0,17±0,01	0,19±0,01	1,3E-04	2,7E-02	5,2E-02	6,3E-04
Тестостерон, нмоль/л	1,81±0,09	1,82±0,01	1,69±0,01	1,70±0,01	1,3±0,3	1,8±0,3	2,0E-01	7,4E-01	6,6E-04	4,1E-01
Пролактин, МЕ/л	187,3±2,1	189,5±2,1	187,6±2,5	190,7±2,5	190,4±3,1	196,9±2,9	3,5E-02	6,8E-02	6,2E-01	4,3E-02
Прогестерон нмоль/л	1,7±1,1	1,8±1,2	1,6±0,8	1,7±0,9	1,5±1,1	2,1±0,9	3,8E-08	3,1E-06	3,6E-04	2,0E-08

Примечание – Вероятность отсутствия различий между группами рассчитана с использованием параметрического критерия Стьюдента: p_{o-k} – вероятность различия между основной и контрольной группами, p_{c-k} – между группой сравнения и контрольной группой, p_{o-c} – между основной группой и группой сравнения, p_{oc-k} – между объединёнными основной группой и группой сравнения и контрольной группой. Если $p < 0,05$, то принято считать, что выборки относятся к двум разным совокупностям.

Подростковый период сопровождается активацией гормональной функции репродуктивной системы, характеризуется усилением влияния половых гормонов на метаболизм коллагена. Тестостерон и эстрадиол оказывают протективное воздействие, а 17-гидроксипрогестерон усиливает распад коллагена. Механизмы нарушений процессов коллагенообразования у девочек-подростков с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани отражают, в первую очередь, недостаточное влияние половых гормонов. 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.

Действие андрогенов состоит в регуляции тканевого обмена посредством активации и торможения специфических ферментов. Гормональная рецептивность на андрогены зависит от разнообразия тканей в ферментах, чувствительных к андрогенам. Обмен тестостерона на уровне органов-мишеней приводит к образованию стероида. Андрогенные гормоны у женщин имеют двойное происхождение: надпочечниково-корковое (ретикулярная зона), стимулированное АКТГ, и из бергеровых клеток, расположенных в хилусе яичника, стимулированное ЛГ и хорионическим гонадотропином.

Тестостерон относится к группе стероидных гормонов, который вырабатывается корой надпочечников и яичниками. Является продуктом периферического метаболизма, отвечает за андрогенизацию у девочек, а также за психоэмоциональное состояние и уровень тревоги. Выделение тестостерона не подвергается влиянию со стороны менструального цикла.

Высокий уровень тестостерона в крови увеличивается при интенсивной физической нагрузке, тестостерон стимулирует рост и развитие многих органов, что само по себе свидетельствует о его белково-анаболическом действии. Причем оно направлено главным образом на обмен веществ в мышечной системе. Тестостерон увеличивается при поликистозном перерождении яичников, опухолях коры надпочечников, при раннем окостенении эпифизарных хрящей. При андрогенных синдромах надпочечного происхождения, сопровождающихся аменореей, ановуляцией, а также при ранней костной зрелости. В нашем исследовании высокий уровень тестостерона был обусловлен стрессовыми факторами, связанными с косметическими дефектами, которые являлись маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также в связи с неправильными видами воспитания и негармоничными типами семей. Воспитание в «культе» болезни приводило к гипернозогностическому типу отношения к болезни.

Эстрадиол так же, как и тестостерон относится к группе стероидных гормонов, вырабатывается фолликулярным аппаратом яичников у женщин. Его уровень находится в прямой корреляционной взаимосвязи с массой тела, уровнем полового созревания.

Низкий уровень эстрадиола в обследуемых группах объясняется тем, что 38,0% девочек-подростков основной группы 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%).

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) в основной группе у девочек 11–13 лет был выше, чем в контрольной группе ($3,21 \pm 0,01$; $3,00 \pm 0,01$). У девочек группы сравнения 11–13 лет показатели ФСГ также были выше, чем в контрольной группе ($3,30 \pm 0,01$; $3,00 \pm 0,01$). При p основной группы и контрольной – $4,9E-03$ и основной и сравнения – $1,8E-04$. В связи с чем индекс ЛГ/ФСГ снизился и составил 0,6, что свидетельствует об инфантильном типе гонадотропной функции, недостаточности лютеиновой фазы. В возрастной группе 14–16 лет ФСГ основной группы и группы сравнения был достоверно ниже показателей контрольной группы ($2,60 \pm 0,01$; $2,60 \pm 0,01$; $3,10 \pm 0,01$).

Высокий индекс пубертатной зрелости (2,0–2,5) встречался у 45,0%, что объясняется мультифолликулярной структурой яичников и относительной гиперандрогенией как в основной группе, так и в группе сравнения. У 55,0% данной возрастной группы индекс пубертатной зрелости $< 1,0$, что говорит о незрелости половой системы, связанной с НДСТ.

ФСГ стимулирует рост гранулярных клеток яичника и соответствует созреванию фолликулов, готовя их к овуляции, усиливают выделение эстрогенов. Чаще всего концентрацию ФСГ в плазме крови проводят с целью диагностики нарушений генеративной функции, а в наших исследованиях с целью профилактики генеративных нарушений у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Учитывая, что под влиянием эстрогенов увеличиваются молочные железы, матка, жировая клетчатка распространяется по женскому типу. В основной группе

девочек-подростков 11–13 и 14–16 лет уровень эстрадиола был ниже, чем в контрольной группе ($0,13 \pm 0,01$; $0,14 \pm 0,01$ и $0,17 \pm 0,01$; $0,19 \pm 0,01$ соответственно), и в группе сравнения девочек-подростков 11–13 и 14–16 лет он был также ниже, чем в контрольной группе ($0,14 \pm 0,01$; $0,17 \pm 0,01$ и $0,17 \pm 0,01$; $0,19 \pm 0,01$ соответственно). При p основной и контрольной групп $1,3E-04$, основной и сравнения – $5,2E-02$. Вероятно, этим можно объяснить нарушение в половом созревании по показателям Ма, Ах, Р, Ме.

Показатели тестостерона девочек-подростков 11-13 лет основной группы ($1,81 \pm 0,09$) и группы сравнения ($1,69 \pm 0,01$) были достоверно выше показателей контрольной группы ($1,3 \pm 0,3$).

Андрогены у девочек обуславливают появление и прогрессирование лобкового и подмышечного оволосения (Таблица 11).

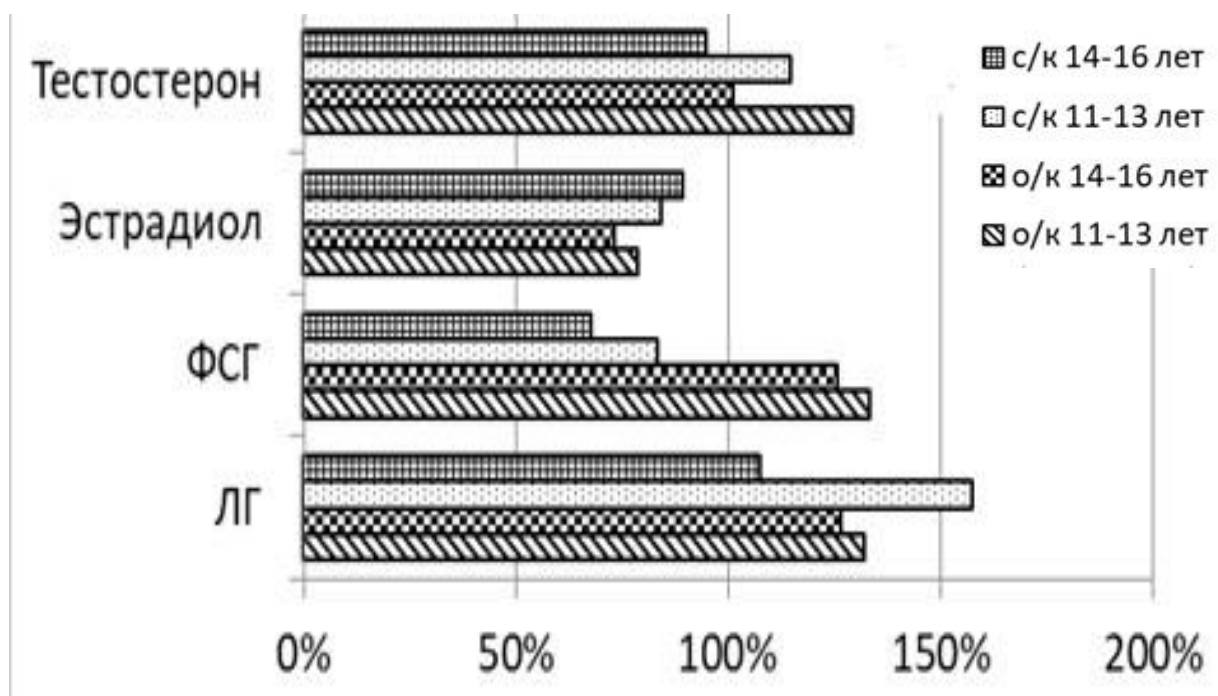


Рисунок 16 – Показатели изучаемых гормонов у обследованных пациенток: о/к – отношение характеристики основной группы к характеристикам контрольной группы, с/к – характеристик группы сравнения к характеристикам контрольной группы

При изучении корреляционной матрицы показателей гормонов и размеров яичников у девочек-подростков всех возрастных групп коэффициент корреляции был весьма высоким яичников и эстрадиола, яичников и тестостерона (Таблица 12, Таблица 13), а также определяется обратная корреляционная связь между эстрадиолом и IL-6 (Таблица 9).

Таблица 12 – Корреляционная матрица показателей гормонов и размеров яичников у девочек-подростков 11-13 лет, рассчитанная с использованием параметрического метода Пирсона

			Гормоны					
			ЛГ	ФСГ	Эстрадиол	Тестостерон	Пролактин	Прогестерон
Яичники	правый	Длина	-0,80	-0,88	1,00	-0,38	0,88	0,91
		Толщина	0,91	0,88	-0,63	0,96	-0,11	-0,85
		Ширина	-0,84	-0,90	0,99	-0,39	0,86	0,93
		Объем	-0,58	-0,67	0,90	-0,02	0,99	0,72
	левый	Длина	-0,93	-0,98	0,98	-0,61	0,72	0,99
		Толщина	0,83	0,77	-0,45	0,98	0,09	-0,72
		Ширина	-0,62	-0,71	0,92	-0,08	0,98	0,75
		Объем	-0,47	-0,56	0,83	0,11	1,00	0,61

Примечания

1. Для всех значений уровень значимости $p=0,05$.
2. При значениях коэффициента корреляции меньше 0,3 корреляционная связь считается слабой, от 0,3 до 0,5 – умеренной, от 0,5 до 0,7 – заметной, от 0,7 до 0,9 – высокой, больше 0,9 – весьма высокой.

Таблица 13 – Корреляционная матрица показателей гормонов и размеров яичников у девочек-подростков 14-16 лет, рассчитанная с использованием параметрического метода Пирсона

			Гормоны					
			ЛГ	ФСГ	Эстрадиол	Тестостерон	Пролактин	Прогестерон
Яичники	правый	Длина	-0,94	-0,98	0,97	0,02	0,91	1,00
		Толщина	0,88	0,82	-0,50	0,64	-0,32	-0,70
		Ширина	-0,83	-0,89	0,99	0,25	0,98	0,96
		Объем	-0,83	-0,89	0,99	0,25	0,98	0,96
	левый	Длина	-0,88	-0,93	1,00	0,09	0,96	0,98
		Толщина	0,00	-0,13	0,53	0,82	0,69	0,30
		Ширина	0,25	0,13	0,30	0,89	0,48	0,05
		Объем	-0,73	-0,80	0,97	0,40	0,99	0,90

Примечания

1. Для всех значений уровень значимости $p=0,05$.
2. При значениях коэффициента корреляции меньше 0,3 корреляционная связь считается слабой, от 0,3 до 0,5 – умеренной, от 0,5 до 0,7 – заметной, от 0,7 до 0,9 – высокой, больше 0,9 – весьма высокой.

Нами был проведен корреляционный анализ гормонов у девочек-подростков основной группы до начала лечения. Данные корреляционной матрицы представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Корреляционная матрица показателей гормонов у девочек-подростков основной группы до лечения, рассчитанная с использованием параметрического метода Пирсона

Гормоны	ЛГ	ФСГ	Эстрадиол	Тестостерон	Пролактин	Прогестерон
ЛГ	1	0,98	-0,5	0,66	-0,13	-0,67
ФСГ	0,98	1	-0,46	0,63	-0,10	-0,60
Эстрадиол	-0,50	-0,46	1	-0,03	0,91	0,95
Тестостерон	0,66	0,63	-0,03	1	0,38	-0,29
Пролактин	-0,13	-0,10	0,91	0,38	1	0,75
Прогестерон	-0,67	-0,60	0,95	-0,29	0,75	1

Примечания

1. Для всех значений уровень значимости $p=0,05$
2. При значениях коэффициента корреляции меньше 0,3 корреляционная связь считается слабой, от 0,3 до 0,5 – умеренной, от 0,5 до 0,7 – заметной, от 0,7 до 0,9 – высокой, больше 0,9 – весьма высокой. Таким образом, для всех электролитов получен коэффициент корреляции, соответствующий высокой или весьма высокой корреляционной связи.

Выводы:

- Согласно данным эхографического обследования для девочек-подростков с НДСТ характерно уменьшение размеров и объема яичников при нормальных размерах матки (при $p < 0,05$).
- Половое созревание и становление менструальной функции у девочек-подростков 11–13 лет с НДСТ и НМЦ сопровождалось снижением ЛГ, повышением ФСГ, в связи с чем индекс ЛГ/ФСГ также снизился и составил 0,6, что свидетельствует об инфантильном типе гонадотропной функции гипофиза, недостаточности лютеиновой фазы и абсолютной гипоестрогении, что выражается снижением уровня эстрадиола ($p < 0,001$) в пределах референтных значений.

- В группе девочек-подростков 14–16 лет напротив отмечалось достоверное повышение ЛГ и снижение ФСГ (при $p < 0,05$). Высокий индекс пубертатной зрелости (2,0–2,5) встречается у 45,0 % обследуемых пациенток, что подтверждается мультифолликулярной структурой яичников и относительной гиперандрогенией как в основной группе, так и в группе сравнения. У 55,0 % данной возрастной группы индекс пубертатной зрелости $< 1,0$, что также говорит о незрелости половой системы и связано с НДСТ.
- Высокий уровень тестостерона был обусловлен стрессовыми факторами, связанными с косметическими дефектами, которые являлись маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также в связи с неправильными видами воспитания и негармоничными типами семей. Воспитание в «культе» болезни приводило к гипернозогнозическому типу отношения к болезни.
- Половое созревание девочек с НДСТ и НМЦ сопровождалось гипоестрогенией. При p основной и контрольной группы 1,3E-04, основной и сравнения – 5,2E-02.
- При изучении корреляционной матрицы показателей гормонов и размеров яичников у девочек-подростков всех возрастных групп коэффициент корреляции был весьма высоким яичников и эстрадиола, яичников и тестостерона.
- При наличии данных признаков НДСТ рекомендуется проведение ультразвукового исследования органов малого таза с 11 лет. Несоответствие размеров и объема яичников возрастным нормам является показанием для исследования состояния гипофизарно-яичниковой системы. Данный подход диктует необходимость диспансерного наблюдения этой группы подростков детским гинекологом с целью раннего прогнозирования и предупреждения патологических отклонений, формирующихся в пубертатном периоде.

4.3. Состояние изучаемых электролитов (магния, калия, натрия, кальция) в крови и минеральной плотности кости у девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Живые организмы в своем составе содержат различные химические элементы. Условно, в зависимости от концентрации химических элементов в организме, выделяют макро- и микроэлементы. Около 5 млрд человек по данным ВОЗ имеют дефицит витаминов, макро- и микроэлементов. Макроэлементами принято считать химические элементы, содержание которых в организме более 0,005% массы тела. К макроэлементам относятся водород, углерод, кислород, азот, натрий, магний, фосфор, сера, хлор, калий, кальций. Микроэлементами называются химические элементы, содержащиеся в организме в очень малых количествах. Их содержание не превышает 0,005% массы тела, а концентрация в тканях не более 0,000001%.

Среди всех микроэлементов в особую группу выделяют так называемые незаменимые микроэлементы. Незаменимые микроэлементы (микроэлементы эссенциальные, микробиоэлементы) – микроэлементы, регулярное поступление которых с пищей или водой в организм абсолютно необходимо для его нормальной жизнедеятельности. Незаменимые микроэлементы входят в состав ферментов, витаминов, гормонов и других биологически активных веществ. Незаменимые микроэлементы: железо, йод, медь, марганец, цинк, кобальт, молибден, селен, хром, фтор. Физиологическое значение макро- и микроэлементов определяется их участием в структуре и функции большинства ферментативных систем и процессов, протекающих в организме; в пластических процессах и построении тканей (фосфор и кальций – основные структурные компоненты костей); в поддержании кислотно-основного состояния; в поддержании солевого состава крови и водно-солевого обмена. Уровень поступления микроэлементов в организм зависит от их содержания в пищевых продуктах и воде. Постоянное снижение или повышение концентрации

определенных минеральных веществ в суточном рационе человека, как правило, связано с недостатком или избытком этих микроэлементов в окружающей среде района проживания. Формирующийся при этом в организме людей дефицит или избыток определенных микроэлементов приводит к развитию эндемических геохимических заболеваний (микроэлементозов).

Электролитные расстройства хотя и являются, как правило, следствием основного заболевания, но зачастую они представляют основной клинический синдром и главную мишень, на которую врач направляет терапевтические мероприятия. Изучение патологии электролитного обмена позволяет лучше представить патогенез основного заболевания, в данном случае нарушения менструального цикла у девочек-подростков на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани и даёт возможность использовать профилактические мероприятия, направленные на устранение нарушений электролитного обмена.

Представленные сведения об электролитах (магний, калий, натрий, кальций, а также щелочная фосфатаза) и их связи с НМЦ и остеопенией у девочек-подростков с НДСТ. НМЦ является фактором риска снижения минеральной плотности ткани.

Концентрация магния в клетках в 3–15 раз выше, чем во внеклеточной среде. Многие ферменты углеводного, липидного и белкового обмена используют магний в качестве стимулятора своей энзиматической активности. Гомеостаз магния поддерживается благодаря равновесию процессов всасывания через кишечник, обмена в костях и выведения через почки. Альдостерон увеличивает выведение магния с мочой, паратиреоидный гормон уменьшает. Высокая концентрация магния в плазме приводит к замене кальция костей на магний, задержке импульсов в проводящей системе сердца, блокаде нервно-мышечной проводимости, потере осязаемости, чувствительности к боли, температуре.

Магний является четвертым по счету и самым распространенным минералом организма, который принципиально необходим для осуществления многих физиологических функций. Огромный массив экспериментальных и

клинических исследований указывают на взаимосвязь между недостатком содержания магния в организме, риском развития различных заболеваний и патологических состояний. Согласно нашим исследованиям девочки-подростки с НМЦ и НДСТ относятся к часто и длительно болеющим, поэтому оценка балласта магния в организме имеет важное значение для профилактики и терапии заболеваний. В настоящее время весьма актуальным является разработка неинвазивных методов в детской и подростковой гинекологии. Перспективным является изучение магния в ротовой жидкости. (Таблица 15).

Среди микроэлементов магний, медь и марганец особенно важны для поддержания физиологического метаболизма соединительной ткани. Для структуры соединительной ткани крайне важна роль магния, который является одним из основных биоэлементов, обеспечивающих физиологический метаболизм соединительной ткани. Магний способствует усвоению железа и необходим для синтеза трехсот жизненно необходимых ферментов и белков. Также магний участвует в переносе, хранении и утилизации энергии на клеточном уровне, стабилизирует клеточные мембраны.

Магний необходим для нормального протекания физиологических и биохимических процессов, чем и обусловлена его важнейшая роль в обеспечении жизнедеятельности организма. Магний принимает участие в синтезе белков, жирных кислот и липидов, синтезе и распаде нуклеиновых кислот, является естественным физиологическим антагонистом ионов кальция. Дефицит ионов магния занимает важное место среди патогенетических механизмов формирования дисплазии соединительной ткани. Имеются сведения, что в условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген. Наиболее простым методом контроля магниевого дефицита является определение концентрации магния в сыворотке крови. Недостаток магния обуславливает широкий спектр осложнений беременности и родов. Данная проблема представляет несомненный теоретический и практический интерес, так как, с одной стороны, позволит конкретизировать клиническую картину при НДСТ, а, с другой стороны, обогатит арсенал

практических врачей дополнительными диагностическими критериями, даст возможность разработать подходы к дифференцированной тактике диагностики и ведения этих пациентов, установить дополнительную причину возникновения заболевания, а также оценить риск развития осложнений и возможности терапии. Это и определило цель и задачи настоящего исследования.

Таблица 15 – Содержание электролитов в анализах девочек-подростков до лечения ($M \pm m$)

Электролиты и цитокины	Группа			Уровень значимости различий			
	Основная (N=49)	Сравнения (N=46)	Контрольная (N=40)	p_{o-k}	p_{c-k}	p_{o-c}	p_{oc-k}
Мг в крови, ммоль/л	0,66±0,20	0,62±0,20	0,89±0,01	1,8E-01	1,4E-01	8,2E-01	1,9E-0,2
Na в крови, ммоль/л	138,0±0,5	137,0±0,5	142,3±1,0	8,1E-03	4,2E-03	7,3E-02	5,2E-03
K в крови, ммоль/л	4,30±0,50	4,40±0,06	4,50±0,10	5,6E-01	2,3E-01	7,6E-01	3,3E-01
Ca в крови, ммоль/л	2,00±0,10	1,90±0,10	2,70±0,10	1,0E-03	6,1E-04	2,9E-01	3,3E-04
P в крови, ммоль/л	1,59±0,40	1,44±0,20	1,50±0,05	7,4E-01	6,6E-01	6,0E-01	9,1E-01
Мг в ротовой жидкости, ммоль/л	0,51±0,29	0,49±0,28	0,64±0,32	6,3E-01	5,7E-01	9,4E-01	5,5E-01
ЩФ, Ед/л	412±20	400±20	276±60	4,7E-02	5,8E-02	5,0E-01	5,8E-02
Са в моче, ммоль/л	1,10±0,10	1,00±0,10	2,50±0,60	5,3E-02	4,6E-02	2,9E-01	5,1E-02

Примечание – Вероятность отсутствия различий между группами рассчитана с использованием параметрического критерия Стьюдента: p_{o-k} – вероятность отсутствия различий между основной и контрольной группами, p_{c-k} – между группой сравнения и контрольной группой, p_{o-c} – между основной группой и группой сравнения, p_{oc-k} – между объединёнными основной группой и группой сравнения и контрольной группой. Если $p < 0,05$, то принято считать, что выборки относятся к двум разным совокупностям.

Содержание магния в крови не всегда отражает его внутриклеточный дефицит. Основное количество магния выделяется через желудочно-кишечный тракт, 30,0% – через почки.

Низкий уровень магния вызывает мышечное дрожание, судороги. Недостаток магния в организме может иметь место и при нормомагниемии. Гипомагниемия обычно свидетельствует о глубокой нехватке магния в организме.

Одним из маркеров снижения уровня магния, ионы которого входят в содержание основного вещества соединительной ткани и берут участие в регуляции ее метаболизма. Поэтому в условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов вырабатывать коллаген. Анализ показателей Mg крови у пациенток с нарушением менструального цикла на фоне НДСТ выявил его снижение в сравнении со здоровыми девочками ($p < 0,05$) ($0,66 \pm 0,20$ – основная группа; $0,62 \pm 0,20$ – группа сравнения, $0,89 \pm 0,01$ – контрольная группа).

Активное изучение магния в клетке определило его участие во многих физических и биохимических процессах.

Увеличение показателей магния возникает при росте и формировании новых тканей. Так потребление микроэлементов, белка, витаминов увеличивается в пубертатный период.

Следовательно, магнию принадлежит существенная роль в формировании нормальной структуры соединительной ткани, и нарушение гомеостаза магния является одним из этиологических факторов формирования дисплазии соединительной ткани.

Во врачебной среде бытует мнение, что тканевый дефицит магния можно выявить путём определения его содержания в сыворотке крови. Однако особенности депонирования и выхода в кровь ионов магния далеко не всегда отражают дефицит магния в тканях. Поэтому определение содержания магния в ротовой жидкости в большей мере отражает наличие гипомагниемии.

Таблица 16 – Корреляционная матрица показателей гормонов и электролитов в анализах девочек-подростков, рассчитанная с использованием параметрического метода Пирсона

			Электролиты						
			Mg в крови	Na в крови	K в крови	Ca в крови	P в крови	Mg в слюне	ОЩФ
Гормоны	11-13 лет	ЛГ	-0,53	-0,90	-0,10	-0,91	0,41	-0,09	0,90
		ФСГ	-0,69	-0,95	-0,31	-0,97	0,21	-0,23	0,89
		Эстрадиол	0,85	0,99	0,60	0,99	0,12	0,60	-0,65
		Тестостерон	-0,36	-0,52	0,06	-0,59	0,41	0,40	0,97
		Пролактин	0,76	0,79	0,74	0,75	0,42	0,93	-0,4
		Прогестерон	0,73	0,97	0,36	0,98	-0,15	0,30	-0,86
	14-16 лет	ЛГ	-0,60	-0,85	-0,17	-0,89	0,32	-0,01	0,97
		ФСГ	-0,68	-0,91	-0,28	-0,94	0,22	-0,14	0,94
		Эстрадиол	0,83	0,99	0,55	1,00	0,06	0,54	-0,71
		Тестостерон	0,02	0,21	0,20	0,11	0,16	0,72	0,50
		Пролактин	0,83	0,97	0,62	0,96	0,16	0,69	-0,55
		Прогестерон	0,73	0,97	0,36	0,98	-0,15	0,30	-0,86

Примечание: для всех значений уровень значимости $p=0,05$

При значениях коэффициента корреляции меньше 0,3 корреляционная связь считается слабой, от 0,3 до 0,5 – умеренной, от 0,5 до 0,7 – заметной, от 0,7 до 0,9 – высокой, больше 0,9 – весьма высокой.

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

Mg в ротовой жидкости имел умеренный коэффициент корреляции как в 11–13 лет так и 14–16 лет со всеми изучаемыми гормонами – до 0,5. Mg крови имел

высокий коэффициент корреляции с эстрадиолом – 0,85 у девочек-подростков 11–13 лет и в группе 14–16 лет – 0,83, с пролактином – 0,83 (Таблица 16).

Калий – основной внутриклеточный катион, т.е. ион, несущий положительный заряд. Во внеклеточной жидкости его содержание невелико (около 2,0% от общего количества калия в организме). В плазме крови практически здоровых людей концентрация калия составляет 3,6–5,4 ммоль/л. Снижение ее до уровня менее 3,5 ммоль/л (гипокалиемия) приводит к тяжелым нарушениям в организме человека: слабости мышц, появлению вялых параличей, прекращению сокращения (перестальтики) кишечника, вздутию живота. Для обеспечения возбудимости нервных и мышечных клеток требуется поддержание концентрации K в плазме и интерстициальной жидкости в пределах достаточно узкого диапазона концентрации. В противном случае могут возникнуть тяжелые осложнения. Так, при гиперкалиемии сердце может остановиться в диастоле, при гипокалиемии – в систоле.

Концентрация K^+ в клетке во многом зависит от состояния кислотно-основного состояния. Алкалоз усугубляет гипокалиемию, а ацидоз, наоборот, приводит к гиперкалиемии.

Концентрация K^+ в плазме и запасы его в организме зависят, в частности, от функции почек. Большая часть K^+ , профильтрованная в клубочках, реабсорбируется в проксимальных канальцах. В дистальных канальцах нефрона ионы K^+ подвергается секреции в мочу в обмен на активно реабсорбирующийся Na^+ . K^+/Na^+ – обмен контролируется альдостероном и в меньшей мере другими гормонами.

По нашим данным калий крови имел умеренный коэффициент корреляции с эстрадиолом, пролактином (Таблица 16). Снижение калия при некоторых хронических заболеваниях у часто и длительно болеющих девочек-подростков объясняется не только его недостатком приема, но и рядом факторов, способствующих повышенному выделению его с мочой. Применение кортикостероидов повышает экскрецию калия через почки, что особенно выражено при повышенном приеме натрия. При этом клеточный калий

заменяется на натрий, а калий, вышедший из клеток во внеклеточное пространство, выделяется почками. При обнаруженной гипокалиемии к пищевому режиму добавляли прием калия внутрь, диета включала мясные супы, апельсиновый или томатный сок, молоко, морковь, картофель.

Натрий – основной внеклеточный катион. Вместе с ионами хлора обуславливает осмотическую активность плазмы крови и других биологических жидкостей. Ионы натрия обеспечивают перенос воды в организме, особенно в почках. Концентрация этих ионов в плазме во многом зависит от секреции в кровь минерало- и глюкокортикоидов, оказывающих влияние на реабсорбцию ионов натрия через стенку канальцев почек. Главные гуморальные механизмы, отвечающие за состояние водно-натриевого обмена, – система ренин-ангиотензин-альдостерон-вазопрессин-натрийуретический фактор.

Концентрация ионов натрия в плазме во многом определяется и состоянием водного баланса: при потере воды она возрастает и, наоборот, при «перегрузке» организма водой снижается. Концентрация ионов натрия в плазме здоровых людей колеблется в пределах 135–150 ммоль/л.

Почки фильтруют около 2500 молей натрия в сутки, и основное количество его реабсорбируется в канальцах. Поэтому даже частичная почечная недостаточность ведет к нарушению гомеостаза натрия: увеличение выведения натрия при отеках рассматривается как положительный момент, свидетельствующий о рассасывании отеков.

Показатели нормы содержания натрия в сыворотке крови у взрослых 134–150 ммоль/л, у детей – 130–145 ммоль/л; натрия эритроцитов у взрослых 13,5–22,0 ммоль/л. По нашим данным (Таблица 16) коэффициент корреляции был весьма высоким с эстрадиолом (0,99), пролактином (0,97).

Более 90,0% кальция в организме человека сосредоточено в скелете. Кальций составляет основу минеральной массы кости. Кальций присутствует в костях в виде кальция фосфата, гидроокиси кальция, углекислой соли кальция и цитрата кальция. Кальций в детском возрасте обеспечивает накопление костной массы, рост скелета в длину и увеличение объемных параметров кости. Кальций

максимально откладывается в скелете в период пубертатного скачка роста, что имеет значение для достижения оптимальной (пик) костной массы у взрослого человека. Обеспечение потребности в кальции после завершения периода полового созревания также снижает зависимость от возраста потери костной массы.

Кальций в скелете вносит существенный вклад в прочность кости, повышает ее устойчивость к сжатию (компрессии).

Установлено полимодальное положительное воздействие кальция на кость. Оно выражается в способности минерала стимулировать фосфорный обмен, активизировать ростовые факторы, вовлекать в костный обмен кальцитриол, активизировать важнейшие внутриклеточные метаболические процессы, стимулировать пролиферацию и дифференцировку остеобластов.

Доказано, что дефицит кальция негативно влияет на кость. Установлено, что ежедневное поступление кальция меньше 400 мг сопровождается постепенной задержкой роста и снижением массы тела школьников. У детей, получавших кальций менее 250 мг в день, отмечено значительное снижение длины, массы тела и костной минеральной плотности.

Содержание кальция в моче было ниже показателей нормы ($1,10 \pm 0,10$ – в основной группе, $1,00 \pm 0,10$ – в группе сравнения и $2,50 \pm 0,60$ – в контрольной группе) (Таблица 15). Коэффициент корреляции был весьма высоким с эстрадиолом (0,96). Кальций в крови обследуемых групп достоверно не отличался от группы контроля, но коэффициент корреляции был весьма высоким с эстрадиолом (1,00) (Таблица 16). Индекс костной минеральной плотности по данным денситометрии у девочек-подростков основной группы был ниже, чем в контрольной группе.

В настоящее время накоплены данные о том, что низкое потребление кальция ребенком может длительно не проявляться клинически. Однако впоследствии это часто становится причиной изменения минеральной плотности костной ткани, остеопении и увеличения частоты переломов в критические периоды жизни, в зрелом и пожилом возрасте.

Учитывая взаимосвязь кальция с процессами роста костей, формированием и минерализацией скелета, отмечается важность обеспечения возрастной потребности в кальции быстро растущего ребенка.

Снижение показателей Mg в крови девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ подтвердило роль мезенхимальной дисплазии в развитии у них НМЦ на фоне НДСТ.

Фосфатазы участвуют в минеральном (фосфорно-кальциевом) обмене. Щелочная фосфатаза (ЩФ) – это совокупность ферментов, которые являются составляющим клеточных мембран большинства тканей человеческого организма. В общей сложности этот ряд представлен одиннадцатью изоферментами. Биохимический анализ крови помогает определить показатель активности ЩФ. Это исследование часто назначают детям, так как при стремительном росте костей возрастает показатель активности ЩФ, и это может свидетельствовать о многих заболеваниях. В детском возрасте этот показатель значительно выше, чем у взрослых людей.

Больше всего концентрация ЩФ локализована в печени, почках, костях, кишечнике, а также опухолях, расположенных в этих органах. У подростков показатели щелочной фосфатазы уже начинают отличаться зависимо от пола. У мальчиков значения больше. В возрасте 12–13 лет у них ЩФ составляет 200–495 Ед/л, а у девочек – 105–420 Ед/л. А уже с 16 и до 19 лет у юношей норма – 65–260 Ед/л, а у девушек она ниже – 50–130 Ед/л.

Эти показатели обусловлены тем, что у подростков активно растет костная ткань. По этой же причине норма у новорожденных детей значительно превышает уровень щелочной фосфатазы у взрослых. Все вышеперечисленные показатели являются суммарным количеством ферментов локализованных в разных органах.

Физиологической причиной повышения щелочной фосфатазы у детей или понижения ее активности является интенсивный рост костей или же остановка их роста в силу возраста человека. Но также есть и патологические причины изменения концентрации этих ферментов. Повышение ЩФ в сыворотке крови может происходить по причине заболеваний органов, в которых содержатся эти

ферменты. Щелочная фосфатаза повышена при таких заболеваниях: патологии печени (гепатит, некроз паренхимы, цирроз, интоксикации лекарственного, токсического типа, поражения органа паразитами и т. д.), патологии желчевыводящих путей и желчного пузыря (холецистит, желтуха механического типа, спаечный процесс), мононуклеоз инфекционный, миеломная болезнь, цитомегалия, тяжелые острые кишечные инфекции, лимфогранулематоз.

Довольно часто патологически повышенная щелочная фосфатаза у детей возникает по причине болезней костей. Это могут быть опухолевый процесс, локализованный в костной ткани, рахит, нарушение метаболических процессов, в период реабилитации после тяжелых переломов костей. При срастивании костей после переломов всегда регистрируется высокий показатель ЩФ.

Опухолевый процесс в организме также вызывает стремительное увеличение этого показателя. Если концентрация этих ферментов повысилась до очень больших значений, то это может свидетельствовать о злокачественности опухоли.

У детей и подростков повышена щелочная фосфатаза в крови, если происходит слишком стремительный рост тела, приводящий к различным патологическим состояниям или же обусловленный патологиями эндокринной системы.

Прием некоторых лекарств также может повысить уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Высокая концентрация ферментов в организме ребенка может быть и безопасной для ребенка. Согласно статистике, у 1,0–5,0% детей это происходит в раннем возрасте. Такое состояние называется переходящей гиперфосфатаземией. Чаще всего такое состояние наблюдается у детей до 5 лет. Диагностировать это можно только случайно, при проведении профилактического обследования, так как такие отклонения не проявляют симптомов, так как не свидетельствуют о патологиях печени или костей. Переходящая гиперфосфатаземия у детей – это состояние временное. То есть спустя несколько недель, а в некоторых случаях нескольких месяцев нормальный

уровень ЩФ восстанавливается. При этом никаких негативных последствий для здоровья ребенка не будет.

По современным представлениям регуляция осуществляется взаимодействием паратгормона (ПТГ), кальцитриола и группы пептидов фосфатонинов. К фосфатонинам относят несколько веществ: фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), секретируемый завитой связанный белок 4 (ИР4), матричный внеклеточный фосфогликопротеин (МЕРЕ). Все эти вещества приводят к уменьшению количества функционирующих транспортеров на люминальной мембране клеток проксимального канальца почки.

В редких случаях у детей проявляются такие состояния как гипофосфатазия, генетическое расстройство, при котором происходит нарушение в обмене фосфатазы. Существуют группа редких заболеваний, обусловленных изолированной почечной потерей фосфатов, обозначаемых как гипофосфатемические рахиты. В подавляющем большинстве случаев дебют происходит в раннем детском возрасте. Как правило, первым и основным признаком гипофосфатемического рахита являются деформации ног, появляющиеся сразу после того, как ребенок начинает вставать и ходить. В дальнейшем деформации прогрессируют, дети отстают в росте. Деформации ног значительно затрудняют передвижения, нарушают походку, нередко больные жалуются на боли в костях. При обследовании этих детей выявляются гипофосфатемия и нормальный или незначительно сниженный уровень витамина D, также обычно выявляется повышенный уровень щелочной фосфатазы крови. При выполнении рентгенологических исследований картина не имеет какой-то специфичности: описываются снижение минерализации костей, деформации трубчатых костей, неровные контуры зон роста. С возрастом и прекращением роста, как правило, деформации перестают прогрессировать, но остеомалация сохраняется.

Снижаются показатели щелочной фосфатазы у детей в случае, когда организм не получает нужное количество минералов и витаминов. А именно, фосфора, магния и цинка. Это возникает, если у ребенка неполноценное питание.

Сниженный уровень ЩФ очень опасен для детей до 6 месяцев. Так как такое отклонение вызывает задержку развития, патологически повышается кальций в организме, деформируются кости. Нередко такая патология приводит и к смерти. Для старших детей снижение уровня щелочной фосфатазы не так опасно. Но все равно может приводить к деформациям костной ткани и частым переломам. Также эти дети будут медленно расти.

Щелочную фосфатазу активируют ионы двухвалентных металлов (магния), она содержится практически во всех тканях человеческого организма. Особенно много ее обнаруживается в костной ткани, печени, в молочных железах, слизистой оболочки кишечника. ЩФ присутствует в мембранах клеток многих тканей, но самая высокая активность ее выявляется в остеобластах, клетках печеночных и почечных канальцев. Поэтому рост костей всегда сопровождается повышенной активностью фермента. Этот фермент служит биохимическим маркером кальциево-фосфорного обмена в костной ткани, скрининговым тестом остеопороза. Показатели ЩФ в основной группе были достоверно выше, чем в контрольной группе – 412 ± 20 Ед/л, 276 ± 10 Ед/л соответственно (Таблица 15). Коэффициент корреляции ЩФ с тестостероном (09,9) с ЛГ (0,97), с ФСГ (0,94) был весьма высоким (Таблица 16).

При неполноценном питании организм не получает нужное количество минералов и витаминов, макро- и микроэлементов, необходимых для ряда метаболических процессов. Фосфор и кальций – основные структурные компоненты костей. Фосфор – неотъемлемый элемент каждой живой клетки, длительная нехватка неорганического фосфора в организме может приводить к нарушению минерализации костной ткани. В условиях дефицита фосфора страдает формирование минеральной части костной ткани – гидроксиапатита. Стабильный уровень фосфора в сыворотке крови поддерживается равновесием между поступлением из тонкой кишки, экскрецией в почках и депонированием или выведением фосфора из костной ткани. Практически весь фосфор свободно фильтруется в клубочке, в дальнейшем большая его часть (80,0–97,0%)

реабсорбируется в канальцах, причем процесс напрямую зависит от количества переносчиков на мембране.

Считается, что при НДСТ нарушается коллагенообразование так как имеется дефицит магния, а фибробласты в условиях такого дисбаланса магния теряют способность эффективно продуцировать коллагеновые волокна. Особенно важны для поддержания физиологического метаболизма соединительной ткани.

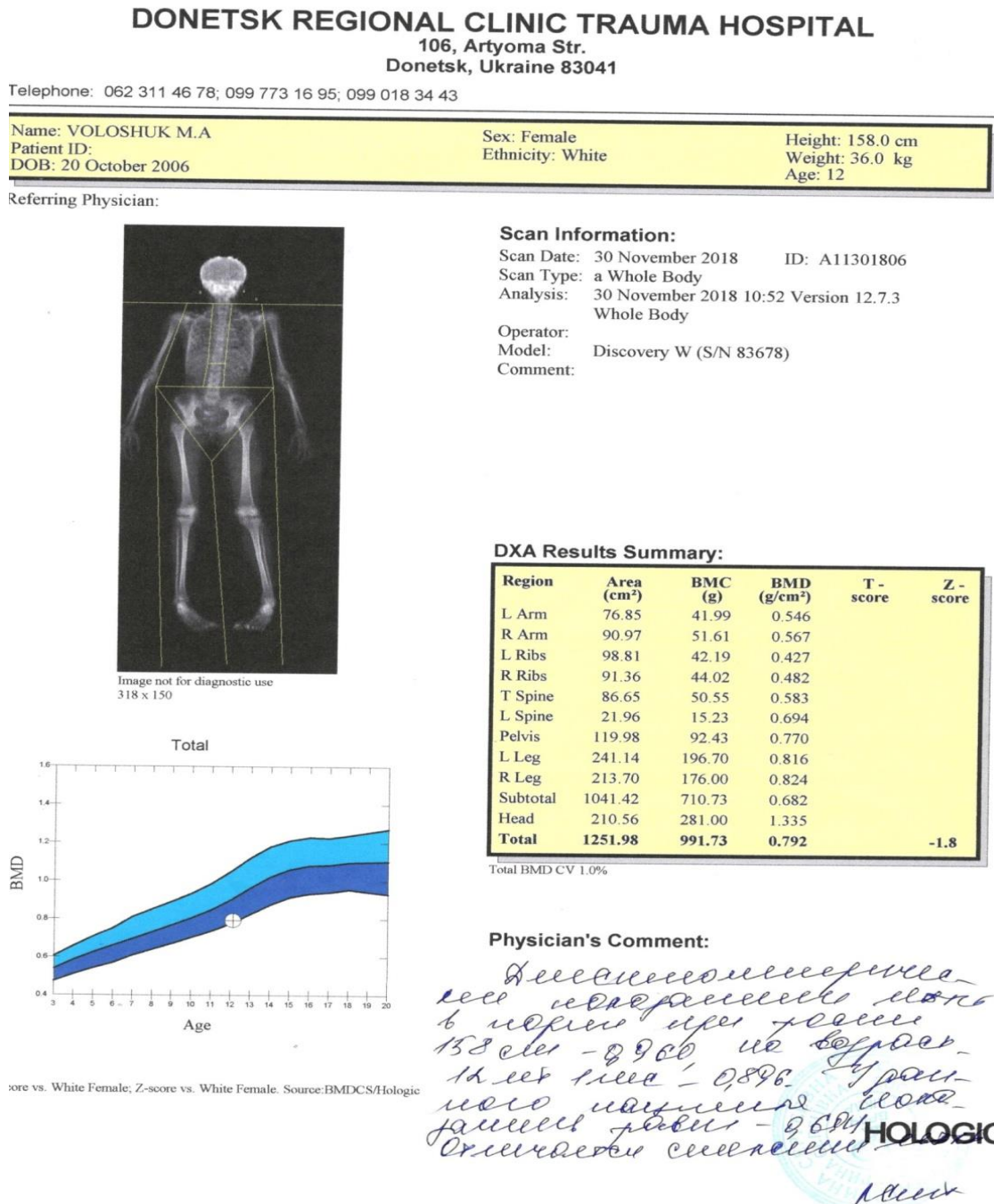


Рисунок 17 – Денситометрические показатели

В последнее время стали появляться данные о частоте остеопении у детей, особенно подросткового возраста, существуют данные, что частота встречаемости остеопении у лиц 15–18 лет составляет 44,0%. Частота остеопении у девочек-подростков составляет 32,2% . Одним из факторов риска остеопении у девочек-подростков является дефицит массы тела. В нашем исследовании у 38,0% основной группы и 36,9% группы сравнения был дефицит массы тела. Кроме того, к факторам снижения костной минеральной плотности относятся гормональные факторы. Доказано, что дефицит половых гормонов сопровождается нарушением формирования пика костной ткани, хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны (у 34,8% основной группы и 34,5% в группе сравнения девочки-подростки входили в группу часто и длительно болеющих).

Установлена отрицательная корреляция между возрастом становления менструальной функции и содержанием минеральной плотности кости ($p < 0,05$), что подтверждает потенциальную роль половых гормонов в процессе минерализации кости у девочек. Возраст становления пубертата в свою очередь достоверно коррелирует с параметрами физического развития (рост, вес), уровнем физической нагрузки. Получена статистически значимая связь между уровнем ФСГ и показателями минеральной плотности костной ткани.

В процессе постнатального развития опорные структуры скелета проходят ряд последовательных этапов формирования, сопровождающихся изменениями микроструктуры и степени минерализации костного матрикса. В результате формируется пиковая костная масса. В клинической практике критерий «пиковая костная масса» используется как показатель достижения максимального развития скелета на момент завершения его формирования. Неблагоприятные генетические и средовые факторы, к которым относятся недостаточное питание, ограничение потребления молочных продуктов, низкая масса тела, снижение физической активности и отсутствие достаточных физических нагрузок в детском возрасте приводят к задержке формирования пиковой костной массы, снижению минеральной плотности костных структур у подростков. Пиковая костная масса

на 30,0–40,0% нарастает в период полового созревания. В то же время и в пубертатном периоде есть возрастные различия по накоплению минерала в кости. Так, известно, что максимальный прирост показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на фоне кальциевой дотации происходит именно у детей в возрасте 12–13 лет в отличие от возрастных групп 10–11 и 15–16 лет. При возникновении тенденции к снижению уровня кальция в крови высвобождающийся из подвергающихся рассасыванию участков кости кальций поступает в кровоток, восполняя временно возникший дефицит. На фоне дефицита остеогенных микронутриентов этот процесс может идти по пути разрежения костной ткани и снижения ее качества (остеопения).

Остеопения – это состояние, когда костная ткань теряет минеральную плотность. Потеря костной массы и структуры делает ее уязвимой перед нагрузкой и силой деформации, повышая риск перелома при относительно слабом внешнем воздействии. Остеопения – это собирательный термин, который используется как обозначение низкой массы костной ткани без учета ее причин и характера структурных изменений. В детском возрасте кость подвергается наиболее интенсивному ремоделированию. Исследование остеопении в детском возрасте – сложная задача, обусловленная высокой скоростью обновления кости, динамическим изменением МПКТ, высокими темпами линейного роста, значительной распространенностью факторов риска. Для оценки состояния минерального обмена используется определение основных физиологических констант в биологических жидкостях – кальция, фосфора, ионизированного кальция, которому принадлежит наибольшая физиологическая роль в поддержании кальциевого гомеостаза; а также – биохимических маркеров формирования и резорбции кости, характеризующих соответственно функции остеобластов и остеокластов.

К маркерам формирования кости относят остеокальцин, карбокси- и аминотерминальные фрагменты проколлагена I типа, костный изофермент щелочной фосфатазы, которая локализована главным образом в остеобластах и принимает непосредственное участие в образовании коллагена и ядер

кристаллизации костной ткани. В растущем организме костная щелочная фосфатаза должна составлять не менее 80–90% от уровня тканевой фосфатазы. К маркерам резорбции кости относят пиридинолин, дезоксипиридинолин, карбокси- и аминотерминальные телопептиды коллагена I типа, оксипролин, галактозилоксиллизин, кислую фосфатазу, проникающие в биологические жидкости из зон резорбции. Метаболиты коллагена в виде оксипролина, присутствуя в биологических жидкостях, отражают в основном метаболизм костного коллагена. Оценка основных показателей МПКТ проводится с помощью остеоденситометрии.

Ключевая роль в понимании процессов регуляции костной реконструкции принадлежит цитокиновой системе, состоящей из рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета (RANK), его лиганда (RANKL) и остеопротегерина (OPG), отвечающей за остеокластогенез, резорбцию и ремоделирование костной ткани. Открытие данной системы способствовало пониманию патоморфогенеза остеопении, остеокластогенеза, регуляции костной резорбции, локальных процессов репарации.

OPG был выделен двумя независимыми лабораториями и обозначался как фактор, ингибирующий остеокластогенез (OCIF), вскоре был открыт (Lacey D.L. et al.) его родственный лиганд (OPG-L), а также фактор дифференцировки остеокластов (ODF) (Yasuda H. et al.), суперсемейство фактора некроза опухоли (TNFSF), суперсемейство рецептора к фактору некроза опухоли (TNFRSF). OPG продуцируется различными тканями органов сердечно-сосудистой системы (сердце, артерии, вены), легкими, печенью, почками, кишечником и костной тканью, а также кроветворной и иммунной системой. Рецепторы к OPG расположены на остеобластах, лимфоцитах и преостеокластах. Провоспалительные цитокины потенцируют резорбцию костной ткани путем повышения продукции RANK. Система RANKL и OPG осуществляет регуляцию остеокластогенеза. RANKL – это гликопротеин суперсемейства TNF, продуцируемый клетками остеобластической линии и активированными Т-лимфоцитами. При повышенной продукции RANKL происходит увеличение

костной резорбции. Соединение RANKL с RANK-рецептором, расположенным на мембранах клеток-предшественниц остеокластов, приводит к его активации. Активизированные рецепторы RANK воздействуют на транскрипционный фактор каппа-р, через связанный с рецептором протеин рецептора фактора некроза опухоли TNF (TRAF 6), сопряженного с RANK, повышая при этом экспрессию ядерного фактора транскрипции, активирующего ядерный фактор Т-лимфоцитов (NFATc1), являющимся белком инициатором резорбции костной ткани. Одновременно с этим остеобласты продуцируют макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), который активирует внутриклеточную тирозинкиназу, посредством чего осуществляется пролиферация и дифференцировка клеток-предшественниц остеокластов — моноцитов, макрофагов, преостеокластов. OPG является ингибитором остеокластогенеза.

Cbfa1, известный как внутриядерный фактор транскрипции (RUNX2), участвует в регуляции генов, участвующих в синтезе белков костного матрикса, таких как коллаген I типа, остеопонтин, остеокальцин и сиалопротеин. Эстрогены, взаимодействуя с рецепторами ОБ, инициируют выработку OPG, снижая при этом функцию ОК. ПТГ, являющийся главным регулятором кальция сыворотки крови, оказывает влияние на костное ремоделирование, путем увеличения синтеза OPG-L на мембране ОБ и ингибируя секрецию OPG, таким образом, остеобластогенез превалирует над костной резорбцией.

Регуляция костного ремоделирования происходит под влиянием системных и локальных факторов, обладающих гормональной активностью. ПТГ, кальцитриол, соматотропный гормон, инсулин, тиреоидные и половые гормоны, оказывают воздействие на костное ремоделирование, путем поддержания постоянного обмена кальция, фосфора, магния из кости во внеклеточную жидкость и наоборот. Локальные факторы (инсулиноподобные факторы роста, остеокластактивирующий фактор, фактор роста тромбоцитарного происхождения, фактор роста фибробластов, простагландин E₂) являются медиаторами ответа на механическую нагрузку и изменение уровня системных гормонов. Нарушение

баланса между процессами костного ремоделирования является центральным звеном патогенеза остеопении.

Как было сказано выше, денситометрия является очень точным методом исследования для прогнозирования возможных переломов в будущем. Этот метод использует очень низкие дозы радиации, но требует гораздо больше времени для получения результатов исследования.

Исследование состояния костной ткани у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ при проведении лучевой денситометрии позволило точно измерить костную массу и минеральную плотность костной ткани, которая выразилась в показателях Z , что является разницей отношений между плотностью костной ткани у конкретно обследованных девочек-подростков и средне возрастной нормой. Индекс плотности костной ткани у девочек-подростков, как основной, так и группы сравнения был ниже в сравнении с контрольной группой, а Z -score составил соответственно $-1,5 \pm 0,1SD$ – в основной группе и $-1,4 \pm 0,3 SD$ – в группе сравнения, в контрольной группе – $-1,0 \pm 0,4SD$. Наиболее низкие показатели были в возрасте 16 лет.

В настоящее время достаточно хорошо изучены и систематизированы факторы снижения минеральной плотности костной ткани у детей и подростков.

Минеральная плотность костной ткани может быть обнаружена только специальным методом исследования. Обычная рентгенография костей не выявляет данное заболевание. Главный метод диагностики – денситометрия, с помощью которого измеряют минеральную плотность костной ткани. Чаще всего используют бедренную кость, позвонки. Полученный показатель минеральной плотности ткани сравнивают со среднестатистическими нормами для людей того же возраста и пола, это показатель Z . При оценке параметров использовали описательный и аналитический статистические методы. Дихроматическая рентгеновская денситометрия проводилась на современном оборудовании Lunar (серия DRX, модель NT, производство GE medical system).

У детей минеральную плотность костной ткани определяют с помощью Z критерия (Z - score). Под наблюдением находились 176 девочек-подростков 11–16

лет с НМЦ на фоне НДСТ, контрольную группу составили 40 условно здоровых девочек-подростков того же возраста. Двойным рандомизированным методом обследуемая группа разделена на две: основная 92, группа сравнения – 84. Методом случайной выборки нами было проведено открытое исследование 35 девочек-подростков, из которых 19 из основной группы, 16 – группа сравнения, контрольную группу составили 20 условно здоровых девочек-подростков.

При обследовании у девочек-подростков выявлено наличие факторов риска остеопенического синдрома. В основной группе внешнесредовые факторы, как курение у 8 (42,1%), в группе сравнения у 7 (44%), в контрольной – 0. Клинические признаки НДСТ были у всех обследованных девочек-подростков. Особенно выделялись: кариес – у 52 (56,5%) основной группы, у 44 (52,4%) группы сравнения; ломкость волос – у 12 (63,1%) основной группы и у 14 (87,5%) группы сравнения.

По результатам исследования фосфорно-кальциевого обмена уровень кальция и фосфора в крови соответствовал возрастной норме. Отмечалось достоверное повышение активности щелочной фосфатазы – фермента, косвенно отражающего активность процесса костеобразования. Значимые сдвиги наблюдались в содержании кальция в моче, суточная экскреция которого была достоверно ниже нормы. Согласно данным литературы это указывает на дефицит витамина D, приводящий к нарушению всасывания кальция в кишечнике (Таблица 15, Таблица 16).

Наиболее выраженную группу по нарушению минеральной плотности костной ткани составили девочки-подростки с повышенным содержанием щелочной фосфатазы, а также с отягощенным генеалогическим анамнезом: переломы у родственников первой линии родства, наличие кариеса и состояния минеральной плотности костей.

Установлено, что наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани 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 остеокластогенного фактора OPG (Таблица 17).

Провоспалительные цитокины потенцируют резорбцию костной ткани путем повышения продукции RANK. Система RANKL и OPG осуществляет регуляцию остеокластогенеза. RANKL – это гликопротеин суперсемейства TNF, продуцируемый клетками остеобластической линии и активированными Т-лимфоцитами. Он считается главным стимулятором дифференцировки ОК и определяет продолжительность их жизни. На разных этапах развития RANKL может обнаруживаться в головном мозге, сердце, почках, скелетных мышцах, коже. Его экспрессия модулируется с помощью различных цитокинов (IL-1, -6, -11, TNF- α), глюкокортикостероидов и ПТГ. Расщепление RANKL происходит за счет действия металлопротеиназы-дизинтегрин-TNF конвертазы. Кроме того, выявлены различные изоформы RANKL, самая короткая из которых обладает наименее выраженным остеокластогенетическим эффектом. При повышенной продукции RANKL происходит увеличение костной резорбции. Соединение RANKL с RANK – рецептором, расположенным на мембранах клеток-предшественниц ОК, приводит к его активации.

Анализ уровней изученных цитокинов в сыворотке крови обследованных девочек-подростков (Таблица 17) показал статистически значимое повышение концентрации RANKL ($p < 0,05$) и тенденцию к повышению OPG ($p < 0,1$) в основной группе. Наряду с этим, было зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) повышение удельного веса девочек-подростков с более высокими концентрациями как RANKL, так и OPG среди девочек-подростков с НМЦ и НДСТ. Так, среди девочек-подростков основной группы $56,8 \pm 3,7\%$ обследованных характеризовались уровнем RANKL выше 3,0 пг/мл, в то время как в контрольной группе удельный вес девочек-подростков с указанными значениями RANKL составил $35,0 \pm 7,5\%$ ($p = 0,020$). Частота регистрации уровней OPG, превышающих 110 пг/мл, среди девочек-подростков основной группы составила $19,3 \pm 3,0\%$, в то время как среди контрольной группы лица с такими показателями отсутствовали ($p > 0,001$).

Таблица 17 – Содержание цитокинов в сыворотке крови девочек-подростков с нарушениями менструального цикла и НДСТ

Показатель	Значение медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3] среди девочек-подростков:		Р между группами
	Контрольная группа, n=40	Основная группа, n=92	
RANKL, пг/мл	2,50 [1,55; 3,20]	3,20 [2,25; 4,25]	0,003
OPG, пг/мл	78,15 [53,35; 78,85]	81,10 [62,75; 100,3]	0,064

Таблица 18 – Показатели коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между значениями цитокинов IL-6, OPG и RANKL у девочек-подростков с нарушениями месячного цикла и НДСТ (n=176)

Показатель	IL-6	OPG	RANKL
IL-6	-	-	-
OPG	0,153*	-	-
RANKL	0,215*	0,229*	-

Примечание - * статистически значимые ($p < 0,05$) значения коэффициентов корреляции.

Выполненные исследования позволили установить взаимосвязи синтеза отдельных цитокинов при НДСТ у девочек-подростков с НМЦ (Таблица 18). Установлено, что у девочек-подростков значения сывороточной концентрации провоспалительного цитокина IL-6 имеют прямые корреляционные связи со значениями сывороточной концентрации RANKL – ключевого фактора дифференцировки и активации остеокластов ($r_s = 0,215$), а также OPG, известного как остеокластингибирующий фактор или остеокластсвязывающий фактор, связывающий RANKL ($p < 0,05$). При этом наблюдается достоверная прямая связь между уровнями RANKL ($p < 0,05$) и OPG ($p < 0,05$). Коэффициент корреляции провоспалительного цитокина IL-6 был весьма высоким с Mg крови (0,94) и Mg слюны (0,78), эстрадиолом (0,95) и пролактином (0,92) (Таблица 19).

Таблица 19 – Корреляционная матрица показателей цитокинов и электролитов в анализах девочек-подростков, рассчитанная с использованием параметрического метода Пирсона

		Электролиты							
		Мg в крови	Na в крови	K в крови	Ca в крови	P в крови	Mg в слюне	ОЩФ	Ca в моче
Цитокины	IL-1-β	0,52	0,43	0,70	0,36	0,60	0,98	0,32	0,54
	IL-4	0,62	0,38	0,84	0,34	0,77	0,99	0,31	0,46
	IL-6	0,94	0,89	0,81	0,89	0,42	0,78	-0,45	0,87
	IL-10	0,64	0,53	0,77	0,48	0,61	0,97	0,17	0,61
	IL-17A	0,68	0,54	0,82	0,50	0,66	1,00	0,16	0,62
	TNF-α	0,47	0,17	0,75	0,13	0,78	0,88	0,46	0,25
	RANKL	0,76	0,71	0,80	0,66	0,54	0,97	-0,03	0,77
	OPG	0,77	0,72	0,77	0,69	0,49	0,89	-0,13	0,77

Примечания

1. Для всех значений уровень значимости $p = 0,05$
2. При значениях коэффициента корреляции меньше 0,3 корреляционная связь считается слабой, от 0,3 до 0,5 – умеренной, от 0,5 до 0,7 – заметной, от 0,7 до 0,9 – высокой, больше 0,9 – весьма высокой.

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о роли иммунной системы, в том числе регуляторов функции остеокластов в развитии НДСТ. В единичных работах указывается на наличие у лиц детского возраста с НДСТ дисбаланса в системе: лиганд рецепторного активатора нуклеарного фактора $\kappa\beta$ (RANKL) / рецепторный активатор нуклеарного фактора $\kappa\beta$ (RANKL) / остеопротегерин (OPG), что приводит к активации остеокластогенеза и повышению костной резорбции. По всей видимости, в ответ на увеличение продукции RANKL имеет место компенсаторное повышение уровня OPG, направленное в конечном итоге на нивелирование резорбтивного эффекта указанного лиганда и предотвращение чрезмерной активации остеокластов. Вместе с тем, параллельное увеличение уровня IL-6 может также свидетельствовать о компенсаторной реакции, направленной на стимуляцию синтеза коллагена и ускорение созревания фибробластов, в определённой мере

способствуя предупреждению развития выраженных диспластических изменений и осложнений.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что при недифференцированной дисплазии соединительной ткани с нарушением менструального цикла у девочек-подростков имеет место положительная корреляция уровней IL-6 с концентрациями OPG и RANKL. В свою очередь, концентрация RANKL положительно коррелировала с концентрацией OPG. Наряду с этим, не было установлено достоверной корреляции между сывороточными показателями IL-1 β , -4, -10, -17A и TNF- α ($p > 0,05$) как между собой, так и с уровнями IL-6, OPGи RANKL.

Выводы:

- Выявлено достоверное снижение уровня магния в ротовой жидкости, что свидетельствует о скрытом дефиците данного катиона у обследованных девочек-подростков. Снижение показателей Mg в крови девочек-подростков подтвердило роль мезенхимальной дисплазии в развитии у них НМЦ на фоне НДСТ. Mg в ротовой жидкости имел умеренный коэффициент корреляции как в 11–13 лет так и 14–16 лет со всеми изучаемыми гормонами – до 0,5. Mg крови имел высокий коэффициент корреляции с эстрадиолом – 0,85.
- Содержание кальция в моче было ниже показателей нормы ($1,10 \pm 0,10$ в основной группе и $2,50 \pm 0,60$ в контрольной группе). Коэффициент корреляции был весьма высоким с эстрадиолом (0,96).
- Фосфорно-кальциевый обмен в крови у обследованных девочек-подростков соответствовал норме.
- У девочек-подростков с отягощенным генеалогическим анамнезом было выявлено повышенное содержание щелочной фосфатазы (412 ± 20 основная группа и 276 ± 60 – контрольная группа).
- Денситометрия является достоверным методом исследования и прогнозирования возможных переломов в будущем. Индекс плотности костной ткани у девочек-подростков, как основной, так и группы сравнения

был ниже в сравнении с контрольной группой, а Z-score составил соответственно $-1,5 \pm 0,1SD$ в основной группе и $-1,4 \pm 0,3 SD$ в группе сравнения, в контрольной группе – $-1,0 \pm 0,4SD$. Наиболее низкие показатели были в возрасте 16 лет, что нашло отражение в прямой корреляционной связи между эстрадиолом и минеральной плотностью костной тканью и обратной корреляционной связи ФСГ и минеральной плотностью кости.

- Эпидемиология и медико-социальные проблемы остеопении в педиатрической практике во многом остаются не известными. Это в первую очередь связано с отсутствием в педиатрических лечебно-профилактических учреждениях денситометров, оснащенных детскими программами для оценки костной плотности.
- У девочек-подростков имеет место положительная корреляция уровней IL-6 с концентрациями OPG и RANKL. В свою очередь, концентрация RANKL положительно коррелировала с концентрацией OPG. Наряду с этим, не было установлено достоверной корреляции между сывороточными показателями IL-1 β , -4, -10, -17A и TNF- α ($p > 0,05$) как между собой, так и с уровнями IL-6, OPG и RANKL.
- Полученные данные отражают механизмы цитокиновой дисрегуляции метаболизма и ремоделирования соединительной ткани при НДСТ с НМЦ у девочек-подростков и могут быть использованы для разработки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

4.4. Изучение микрофлоры влагалища и ротовой жидкости у девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Микроэкология влагалища – это сложная многокомпонентная, гормонально-зависимая система, состояние которой взаимосвязано с иммунными

особенностями организма и определяется функциональным состоянием яичников, концентрацией лактофлоры, рН влагалищного содержимого, состоянием местного иммунитета.

Биоценоз влагалища представляет собой микрэкосистему, особенности которой определяются не только вагинальной микрофлорой, но и анатомическим строением, гистологической структурой слизистой оболочки, биологическими свойствами влагалищной жидкости. Слизистая влагалища покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием без желез, состоящим из нескольких слоев клеток: базальных, парабазальных, промежуточных и поверхностных. При цитолизе поверхностных клеток гликоген высвобождается из цитоплазмы и становится питательным субстратом для обеспечения энергетических и пластических процессов нормальной микрофлоры влагалища.

Представители факультативных микроорганизмов (непатогенные и условно-патогенные) достаточно часто, но не всегда встречаются у здоровых девушек. Транзиторные микроорганизмы (непатогенные, условно-патогенные, патогенные) случайно заносятся в генитальный тракт из окружающей среды. В условиях нормального биотопа они пребывают во влагалище короткое время и быстро удаляются с током слизи и за счет деятельности мукоцилиарного эпителия. В случае нарушения защитных механизмов патогенные или условно-патогенные микроорганизмы транзиторной или факультативной флоры прикрепляются к клеткам влагалищного эпителия (адгезия) с последующим размножением и повреждением тканей, следствием чего является развитие воспалительной реакции

На протяжении всей жизни женского организма в эпителии происходят изменения, обусловленные колебаниями секреции яичниковых гормонов, фазами менструального цикла, а также беременностью. В норме влагалище новорожденных девочек в первые часы жизни стерильно. В течение первых суток происходит его заселение лактобациллами, а также другими аэробными и факультативно-анаэробными микроорганизмами из кишечника. Под влиянием материнских эстрогенов клетки вагинального эпителия накапливают гликоген,

который расщепляется до лактата, создавая кислую среду. В этот период микрофлора влагалища у новорожденных девочек имеет сходство с микрофлорой здоровых взрослых женщин. Через 3 недели материнские эстрогены полностью метаболизируются, эпителий становится тонким. Общая обсемененность и количество лактобактерий во влагалище снижается, кислая среда сменяется на нейтральную, в микрофлоре начинают доминировать строгие анаэробы, микробное число уменьшается.

С момента активации овариальной функции организм девушки синтезирует собственные эндогенные эстрогены. Под влиянием эстрогенов клетки эпителия влагалища накапливают гликоген. Это приводит к формированию эстрогенстимулированного эпителия. На поверхности эпителиоцитов влагалища увеличено число рецепторных участков для адгезии лактобактерий, увеличивается толщина эпителиального слоя. С этого момента лактобактерии – доминирующие микроорганизмы микрофлоры влагалища, в последующем они сохраняют это положение на протяжении всего репродуктивного периода. Метаболизм лактобактерий способствует стабильному сдвигу pH среды влагалища в кислую сторону – до 3,8–4,5. Общее микробное число составляет 10^5 – 10^7 КОЕ/мл.

Пубертатный, или подростковый, период характеризует ритмичная физиологическая гипертрансудация в виде слизистых выделений. Увеличено количество эпителиальных слоев, а кольпоцитологическая картина приближена к таковой у взрослой женщины. Общее микробное число составляет 10^5 – 10^7 КОЕ/мл. В 60,0% случаев определяют лактобациллы, среда влагалища становится кислой – pH 4,0–4,5.

Каждый период развития репродуктивной системы девочки протекает со своими уникальными анатомо-физиологическими особенностями, которые включают определенный состав биоценоза влагалища и наружных половых органов, определенную реакцию среды, анатомические возрастные особенности строения наружных половых органов. Многие острые и хронические инфекции,

соматические заболевания оказывают влияние на становление репродуктивной системы девочек и биоценоза влагалища.

Детей, подверженных частым острым респираторным заболеваниям (ОРВИ), принято называть часто болеющими. В отечественной педиатрии в группу часто болеющих принято относить детей, которые подходят под критерии, предложенные А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким, которые основаны на анализе частоты заболеваний ОРВИ в течение года, связаны с кратностью заболевания ОРВИ и возрастом ребенка.

Отмечено, что у часто болеющих детей (ЧБД) значительно чаще выявляются хронические заболевания носоглотки и легких, чаще встречаются и тяжелее протекают бронхиальная астма, аллергический ринит, выше частота ревматизма, гломерулонефрита и ряда других заболеваний. Было также отмечено, что ЧБД в подростковом возрасте на фоне НДСТ склонны к хроническим заболеваниям желудочно-кишечного тракта и сосудистым дистониям, у них легче развиваются невротические реакции, они быстрее утомляются, хуже учатся. Исследований, которые бы оценивали микробиологическую картину влагалищного биотопа у девочек, подверженным частым ОРВИ, в литературе мы не встречали, поэтому нам было интересно изучить особенности микробного пейзажа влагалища у этой группы детей.

При оценке микроценоза влагалища за показатели эубиоза принималось содержание лактобацилл не менее $7 \lg \text{КОЕ/г}$ и наличие условно-патогенной микрофлоры не более $3 \lg \text{КОЕ/г}$. Выявлено, что у обследованных девочек-подростков флора влагалища не идентична по своему составу.

На данный момент известно, что в качестве представлений анаэробной микрофлоры наиболее часто обнаруживают эпидермальных и сапрофитных стафилококков, реже – кишечную палочку и энтеробактерии в единичных случаях бифидо- и лактобактерии. У 70,0% здоровых девочек в состав индигенной микрофлоры влагалища входят бактерии с гемолитическими свойствами.

Частота встречаемости и интенсивность колонизации влагалища в основной группе и группе сравнения говорит о том, что микрофлора влагалища во всех группах представлена как типичными бактериями-эубиотами, так и условно-патогенными микроорганизмами (Таблица 20, Рисунок 18, Рисунок 19). Средняя интенсивность колонизации составила для основной группы – $4,7 \pm 1,1 \text{ IgKOE/г}$, в группе сравнения – $5,4 \pm 0 \text{ IgKOE/г}$, в контрольной группе – $4,1 \pm 0,4 \text{ IgKOE/г}$ (Рисунок 20).

Таблица 20 – Микрофлора влагалища обследованных пациенток. Частота обнаружения

Микрофлора влагалища	Группы						Уровень значимости различий			
	Основная (N = 92)		Сравнения (N = 84)		Контрольная (N = 40)		p_{o-k}	p_{c-k}	p_{o-c}	p_{oc-k}
	<i>n</i>	$M \pm m$	<i>n</i>	$M \pm m$	<i>n</i>	$M \pm m$				
<i>Lactobacillus</i> spp.	76	$82,6\% \pm 7,7\%$	70	$83,3\% \pm 8,0\%$	32	$80,0\% \pm 12,4\%$	0,72	0,65	0,90	0,66
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10	$10,9\% \pm 6,4\%$	8	$9,5\% \pm 5,4\%$	8	$20,0\% \pm 12,4\%$	0,16	0,00	0,00	0,00
<i>Corynebacterium</i> spp.	1	$1,1\% \pm 2,1\%$	1	$1,1\% \pm 1,9\%$	0	0,0%	0,51	1,00	0,34	0,63
<i>Candida</i> spp.	16	$17,4\% \pm 7,7\%$	13	$15,5\% \pm 6,5\%$	0	0,0%	0,73	0,00	0,00	0,26
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	$10,9\% \pm 6,4\%$	9	$10,7\% \pm 5,5\%$	0	0,0%	0,50	0,00	0,00	0,04
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	$13,0\% \pm 6,9\%$	10	$11,9\% \pm 5,2\%$	4	$10,0\% \pm 9,3\%$	0,62	0,00	0,00	0,49
<i>Staphylococcus</i> spp.	11	$12,0\% \pm 6,6\%$	28	$33,3\% \pm 10,1\%$	0	0,0%	0,02	0,00	0,00	0,00
<i>Streptococcus</i> spp. α -гемолитический	9	$9,8\% \pm 6,1\%$	7	$8,3\% \pm 5,8\%$	0	0,0%	0,04	1,00	0,00	0,14
<i>Enterococcus</i> spp.	18	$19,6\% \pm 8,1\%$	16	$19,0\% \pm 7,6\%$	0	0,0%	0,95	0,00	0,00	0,09
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	18	$19,6\% \pm 8,1\%$	15	$17,9\% \pm 8,2\%$	6	$15,0\% \pm 11,1\%$	0,53	0,00	0,00	0,00
<i>Eubacterium</i> spp.	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1,00	1,00	1,00	1,00
<i>Escherichia coli</i>	12	$13,0\% \pm 6,9\%$	11	$13,1\% \pm 5,7\%$	0	0,0%	0,62	0,00	0,00	0,49
<i>Klebsiella</i> spp.	6	$6,5\% \pm 5,0\%$	5	$6,0\% \pm 5,0\%$	2	$5,0\% \pm 5,8\%$	0,74	0,04	0,02	0,63

Примечание – N – число пациенток в группе, n – число пациенток с данным фактором, $M = n/N$ – доля пациенток с данным фактором, $m = t\sqrt{M(1-M)/N}$ – погрешность определения доли пациенток с данным фактором при уровне значимости $p = 0,05$, t – коэффициент Стьюдента, p_{o-k} – уровень значимости различия основной и контрольной групп по данному фактору, p_{c-k} – группы сравнения и контрольной группы, p_{o-c} – основной группы и группы сравнения, p_{oc-k} – объединёнными основной группой и группой сравнения и контрольной группой. Если $p < 0,05$, то принято считать, что выборки относятся к двум разным совокупностям.

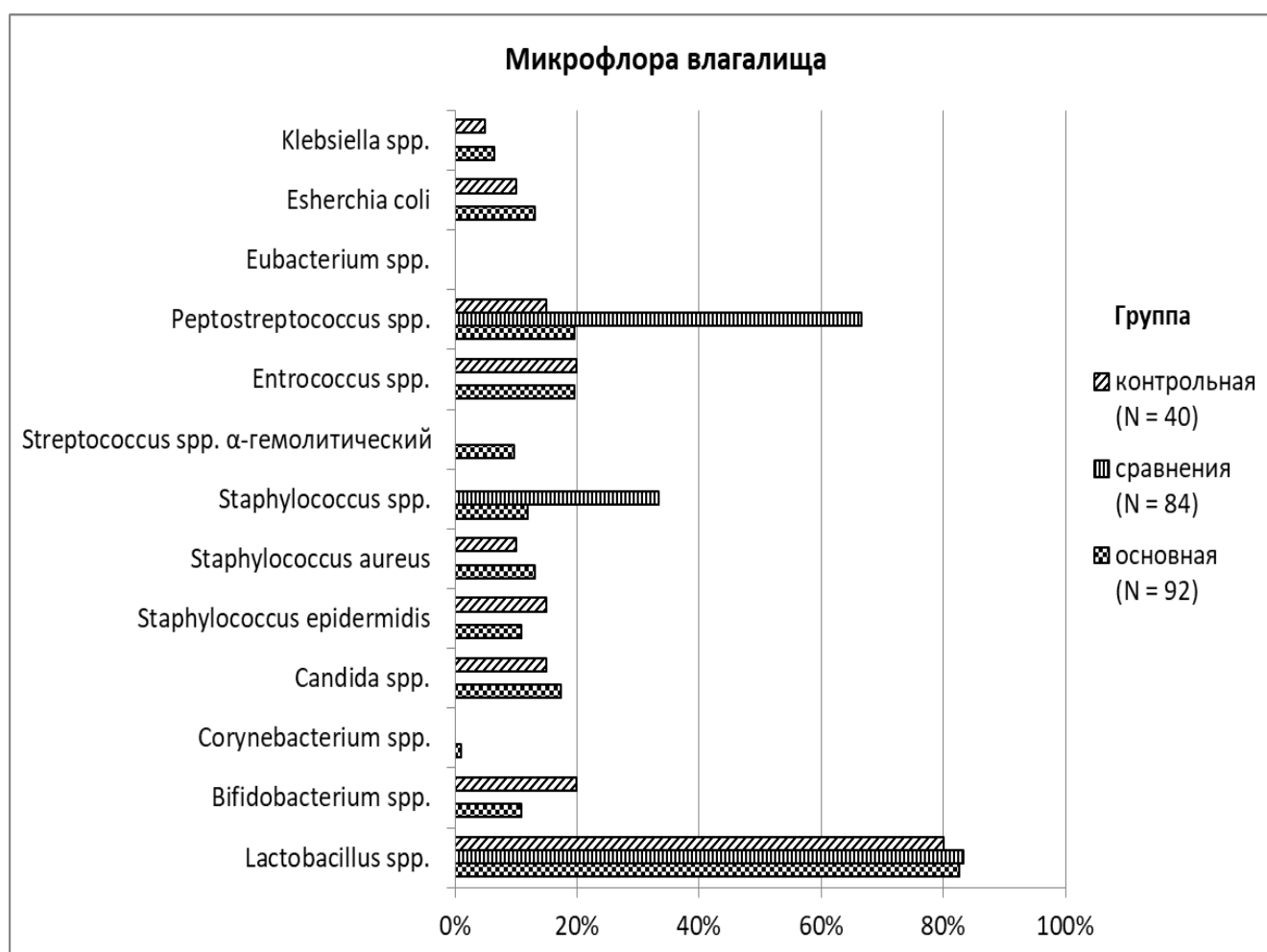


Рисунок 18 – Частота обнаружения микрофлоры влагалища у обследованных пациенток

Установлено, что основу биотипа влагалища девочек-подростков в основной группе и группе сравнения составляли лактобациллы. Интенсивность колонизации лактобацилл во влагалище у обследованных основной группы и группы сравнения практически не различалась, составляя, в среднем, 6-8 IgКОЕ/г.

Бифидобактерии, как и лактобактерии относятся к флоре Doderlein, являясь интенсивными кислотопродуктами, участвуют в поддержании во влагалище низких значений pH, способны адгезироваться на эпителиоцитах влагалища и подавлять рост УПМ. Снижение или отсутствие бифидобактерий приводит к снижению колонизационной резистентности влагалища, что может способствовать активации условно-патогенной микрофлоры.

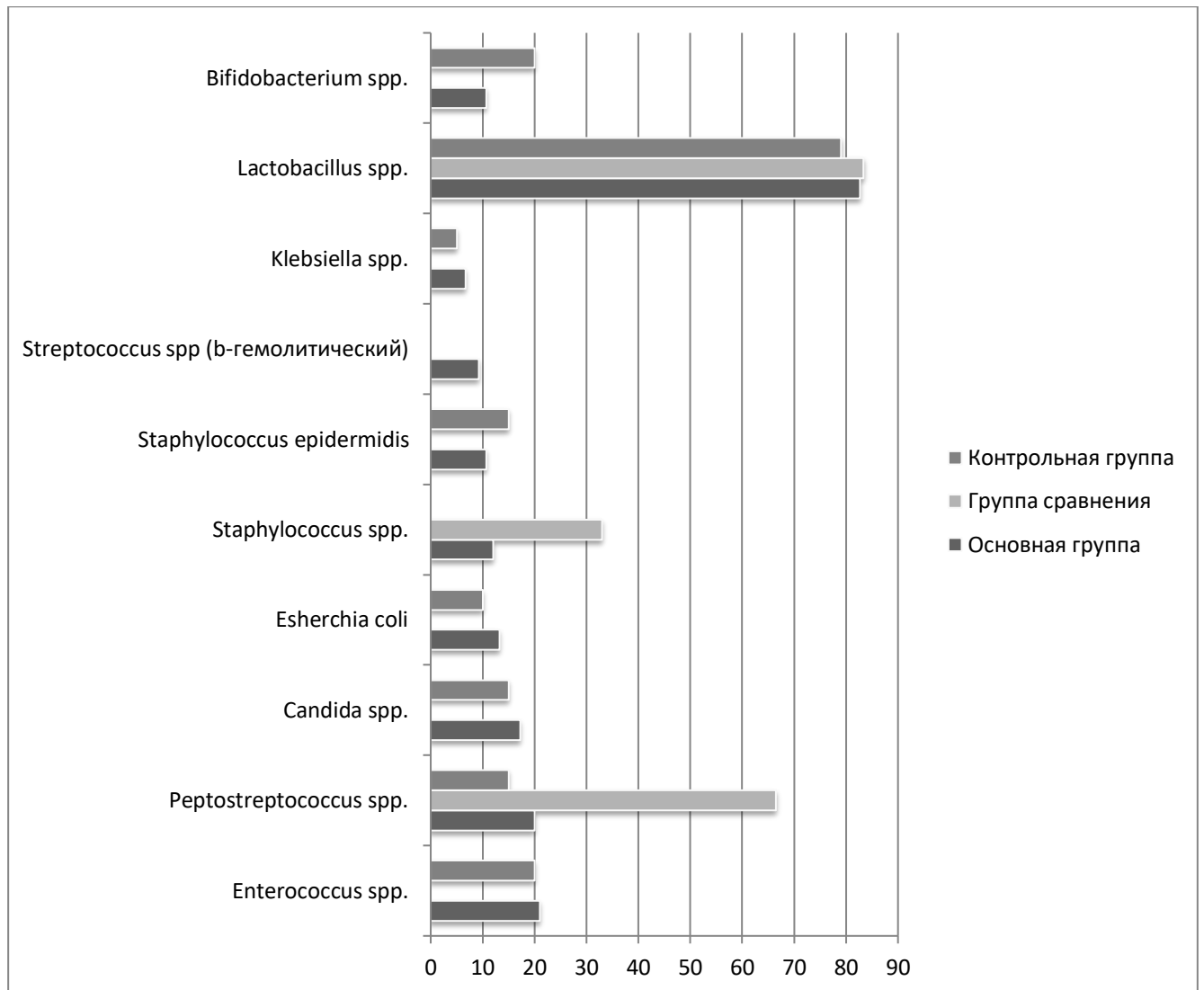


Рисунок 19 – Микрофлора влагалища в обследованных группах

Примечание – Достоверные различия $p=95\%$ ($p<0,05$), где* между основной группой и группой сравнения

Анализ микрофлоры в обследованных группах показал, что условно-патогенная микрофлора биотипа влагалища основной группы и группы сравнения преимущественно была представлена грибами рода *Candida*, анаэробными стрептококками (пептострептококками) и энтерококками, частота выявления которых находилась в пределах 17,0–20,0% – в области влагалища при интенсивности колонизации 4–5 IgКОЕ/г. (Таблица 20, Таблица 21, Рисунок 18, Рисунок 19, Рисунок 20).

Таблица 21 – Интенсивность колонизации микрофлорой влагалища в обследованных группах

Микрофлора влагалища	Интенсивность колонизации (lg КОЕ/г) $M \pm m$			Уровень значимости различий			
	Группы						
	Основная	Сравнения	Контрольная	p_{o-k}	p_{c-k}	p_{o-c}	p_{oc-k}
Lactobacilluspp.	7,0±0,5	8,4±0,1	7,0±0,5	1,00	0,04	0,04	0,16
Bifidobacteriumssp.	3,7±1,1	3,3±1,1	4,5±2,1	0,39	0,01	0,03	0,26
Corynebacteriumssp.	4,0	3,8	0	0,00	1,00	0,00	0,08
Candidasp.	4,7±1,5	4,7±1,0	0	1,00	0,01	0,03	0,11
Staphylococcusepider midis	3,9±0,7	3,2±1,0	0	0,06	0,07	0,01	0,96
Staphylococcusaureus	6,4±0,1	5,9±0,1	4,1±0,5	0,00	0,00	0,00	0,74
Staphylococcuspp.	4,7±1,5	5,0±0,1	0	0,03	0,00	0,76	0,00
Streptococcuspp. α - гемолитический	6,0±2,4	5,7±2,0	0	0,05	1,00	0,05	0,10
Enterococcuspp.	4,0±0,4	3,9±0,7	0	0,10	0,00	0,00	0,03
Peptostreptococcuspp	4,7±0,6	4,5±0,1	3,5±0,2	0,54	0,13	0,10	0,63
Eubacteriumssp.	0	0	0	1,00	1,00	1,00	1,00
Escheriacoli	3,9±1,7	3,1±1,5	0	0,66	0,00	0,06	0,05
Klebsiellasp.	4,7±1,0	4,0±1,0	2,0±0,1	0,04	0,00	0,01	0,76

Примечание – Вероятность отсутствия различий между группами рассчитана с использованием параметрического критерия Стьюдента: p_{o-k} – вероятность отсутствия различий между основной и контрольной группами, p_{c-k} – между группой сравнения и контрольной группой, p_{o-c} – между основной группой и группой сравнения, p_{oc-k} – между объединёнными основной группой и группой сравнения и контрольной группой. Если $p < 0,05$, то принято считать, что выборки относятся к двум разным совокупностям.

У пациенток как основной группы, так и группы сравнения выявлены во влагалище грибы рода *Candida*, пептострептококки и энтерококки также на высоком уровне, частота колебалась от 15,0% до 20,0%, при интенсивности колонизации 4–5 lgКОЕ/г (Таблица 21, Рисунок 20).

На втором месте по частоте обнаружения у пациенток основной группы и группы сравнения находились следующие условно-патогенные микроорганизмы: «золотистый» стафилококк, клебсиеллы, α -гемолитические стрептококки,

эпидермальный и коагулазоотрицательные стафилококки и кишечная палочка (Таблица 20, Рисунок 18, Таблица 21, Рисунок 20).

Из перечисленных выше микроорганизмов в основной группе и группе сравнения выявлены клебсиеллы, кишечная палочка, «золотистый» и эпидермальный стафилококк, частота которых колебалась во влагалище от 5 до 18% (4–5 IgKOE/г). Частота высеваемости «золотистого» стафилококка во влагалище в обследованных группах достоверно не отличалась от показателей контрольной группы, где составляя 10%, однако при более низкой интенсивности колонизации 3–4 IgKOE/г (Таблица 21, Рисунок 20).

Частота выявления клебсиелл во влагалище обследованных основной группы и группы сравнения была выше и составляла 6,0–6,5% (Таблица 20, Рисунок 18) соответственно. При интенсивности колонизации 4,0–4,7 IgKOE/г соответственно (Таблица 21, Таблица 22, Рисунок 20).

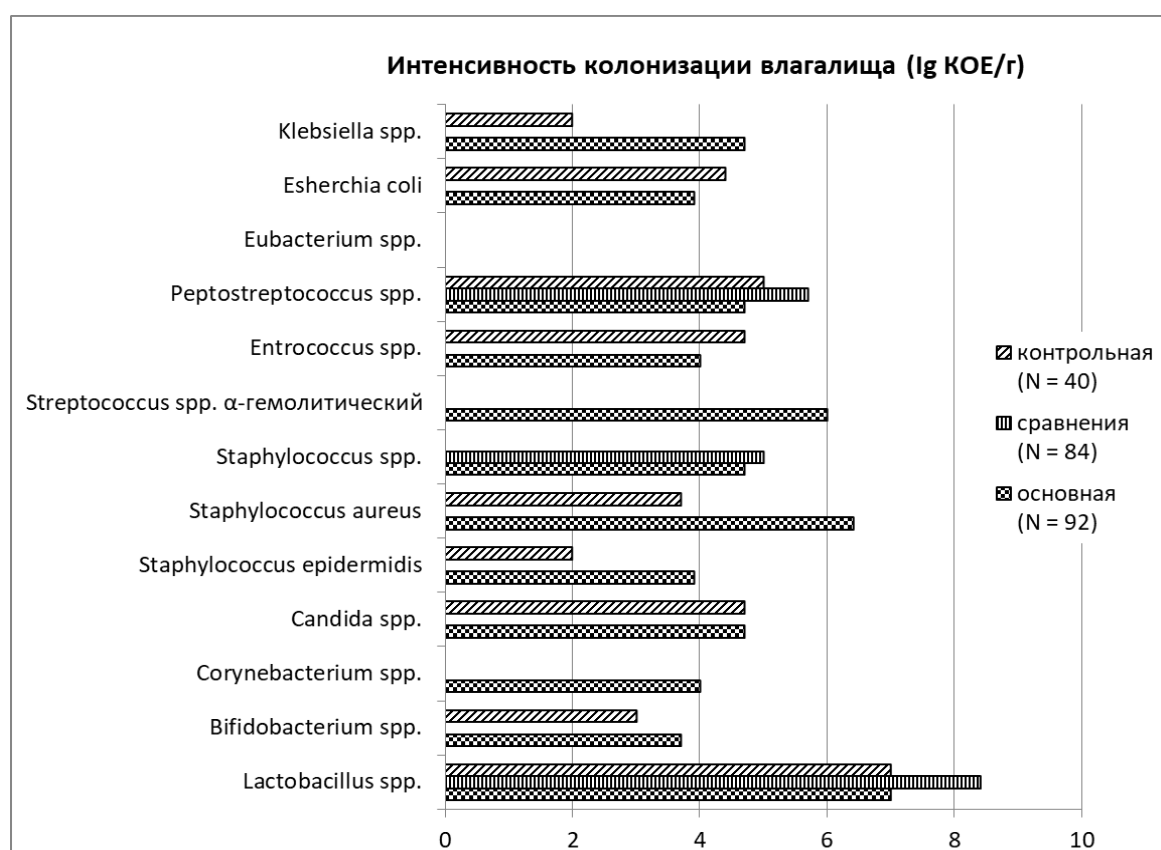


Рисунок 20 – Интенсивность колонизации влагалища микрофлорой у обследованных пациенток

Таким образом, микроценоз влагалища в основной группе и группе сравнения характеризовался большой вариабельностью количественных и качественных показателей микроорганизмов. В основной группе и группе сравнения отмечены более выраженные дисбиотические нарушения, которые проявлялись в снижении частоты выявляемости одного из представителей индигенной флоры – бифидобактерий.

Таблица 22 – Корреляционная матрица интенсивности колонизации микрофлорой влагалища в обследованных группах, рассчитанная с использованием параметрического метода Пирсона

Микрофлора влагалища	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1. <i>Lactobacillus</i> spp.	1	-0,69	-0,45	-0,67	-0,58	-0,80	0,56	-0,30	-0,82	0,94	0,00	-0,69	-0,63
2. <i>Bifidobacterium</i> spp.	-0,69	1	0,61	0,98	0,94	0,92	-0,26	0,68	0,93	-0,49	0,00	0,96	0,90
3. <i>Corynebacterium</i> spp.	-0,45	0,61	1	0,47	0,81	0,82	0,43	0,93	0,37	-0,55	0,00	0,38	0,88
4. <i>Candida</i> spp.	-0,67	0,98	0,47	1	0,88	0,86	-0,40	0,54	0,96	-0,43	0,00	0,98	0,81
5. <i>Staphylococcus epidermidis</i>	-0,58	0,94	0,81	0,88	1	0,95	0,00	0,82	0,79	-0,47	0,00	0,79	0,96
6. <i>Staphylococcus aureus</i>	-0,80	0,92	0,82	0,86	0,95	1	-0,13	0,77	0,84	-0,72	0,00	0,80	0,96
7. <i>Staphylococcus</i> spp.	0,56	-0,26	0,43	-0,40	0,00	-0,13	1	0,51	-0,59	0,35	0,00	-0,45	0,10
8. <i>Streptococcus</i> spp. α-гемолитический	-0,30	0,68	0,93	0,54	0,82	0,77	0,51	1	0,38	-0,32	0,00	0,49	0,91
9. <i>Enterococcus</i> spp.	-0,82	0,93	0,37	0,96	0,79	0,84	-0,59	0,38	1	-0,59	0,00	0,95	0,73
10. <i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,94	-0,49	-0,55	-0,43	-0,47	-0,72	0,35	-0,32	-0,59	1	0,00	-0,44	-0,57
11. <i>Eubacterium</i> spp.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1	0,00	0,00
12. <i>Escherichia coli</i>	-0,69	0,96	0,38	0,98	0,79	0,80	-0,45	0,49	0,95	-0,44	0,00	1	0,77
13. <i>Klebsiella</i> spp.	-0,63	0,90	0,88	0,81	0,96	0,96	0,10	0,91	0,73	-0,57	0,00	0,77	1

Примечания:

1. Для всех значений уровень значимости $p = 0,05$.
2. При значениях коэффициента корреляции меньше 0,3 корреляционная связь считается слабой, от 0,3 до 0,5 – умеренной, от 0,5 до 0,7 – заметной, от 0,7 до 0,9 – высокой, больше 0,9 – **весьма высокой**.

В основной группе и группе сравнения был выявлен более широкий спектр условно-патогенных микроорганизмов, чем в контрольной группе. Анализ

индивидуальных данных показал, что в 72,0% случаев наблюдалось формирование 3–5 компонентных ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов.

Проведенные исследования свидетельствуют, что показатели микрофлоры влагалища в основной группе и группе сравнения отличались по своему составу с показателями контрольной группы. Наличие высокой ассоциации условно-патогенной микрофлоры и повышение интенсивности колонизации влагалища на фоне снижения индигенной флоры способствуют снижению резистентности влагалища и могут быть причиной возникновения воспалительных процессов.

Для оценки микроценоза ротоглотки проведено микробиологическое исследование ротовой жидкости, а для сравнительной оценки полученных данных мы ориентировались на нормативные показатели микроценоза ротовой жидкости (Таблица 23) здоровых девочек-подростков.

Таблица 23– Нормативные показатели микрофлоры ротовой жидкости

Микрофлора	Количество КОЕ/мл
Streptococcus spp (α -гемолитический)	10^5 - 10^6
Streptococcus spp (β -гемолитический)	-
Streptococcus spp (γ -гемолитический)	10^5 - 10^6
Neisseria spp	10^2 - 10^4
Staphylococcus spp	10^1 - 10^4
Haemophilus spp	10^1 - 10^2
Corynebacterium spp	10^1 - 10^3
Candida spp	10^1 - 10^3

Показатели микрофлоры ротовой жидкости в обследованных группах свидетельствуют о том, что у всех обследованных преобладающей микрофлорой ротовой жидкости являются представителями индигенной флоры: α -гемолитические стрептококки и не патогенные нейссерии, выделившиеся у девочек-подростков обеих групп в 93,3 – 100% случаев в концентрации 4–5 IgКОЕ/г.

Условно-патогенная микрофлора ротовой жидкости в основной группе и группе сравнения была, преимущественно, представлена грибами рода *Candida*, пептострептококками и «золотистым» стафилококком, что отражено в Таблице 24, на Рисунке 21, Рисунке 22, соответственно, в количестве 4–5 IgKOE/г (Таблица 25, Рисунок 23). Частота выделения кандид и «золотистого» стафилококка из образцов ротовой жидкости обследованных основной группы составляла 12,0% и 16,3% соответственно; пептострептококков 21,7% (Таблица 24, Рисунок 21, Рисунок 22) в количестве 4–5 IgKOE/г (Таблица 25, Рисунок 23).

Таблица 24 – Микрофлора ротовой жидкости обследованных пациенток.
Частота обнаружения

Микрофлора ротовой жидкости	Группы						Уровень значимости различий			
	Основная (N = 92)		Сравнения (N = 84)		Контрольная (N = 40)		p_{o-k}	p_{c-k}	p_{o-c}	p_{oc-k}
	<i>n</i>	$M \pm m$	<i>n</i>	$M \pm m$	<i>n</i>	$M \pm m$				
<i>Streptococcus</i> spp (α-гемолитический)	86	93,5% ± 5,0%	84	100% ± 0,0%	26	65,0% ± 6,8%	0,94	0,12	0,06	0,89
<i>Streptococcus</i> spp (β-гемолитический)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1,00	1,00	1,00	1,00
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	20	21,7% ± 8,4%	15	17,9% ± 8,1%	0	0,0%	0,01	1,00	0,00	0,08
<i>Neisseria</i> spp.	86	93,5% ± 5,0%	79	94,0% ± 0,0%	20	50,0% ± 11,1%	0,30	0,00	0,30	0,02
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	16,3% ± 7,5%	13	15,5% ± 7,1%	0	0,0%	0,88	0,00	0,00	0,10
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	4,3% ± 4,2%	3	3,6% ± 3,3 %	2	5,0% ± 1,1%	0,41	1,00	0,15	0,63
<i>Corynebacterium</i> spp.	4	4,3% ± 4,2%	2	2,4% ± 2,5%	3	7,5% ± 2,7%	0,46	0,01	0,15	0,07
<i>Propionobacterium</i> spp.	2	2,2% ± 3,0%	2	2,4% ± 2,5%	0	0,0%	0,64	1,00	0,40	0,80
<i>Actinomyces</i> spp.	1	1,1% ± 2,1%	1	1,2% ± 2,0%	0	0,0%	0,80	1,00	0,63	0,89
<i>Klebsiella</i> spp.	2	2,2% ± 3,0%	1	1,2% ± 2,4%	0	0,0%	0,64	1,00	0,40	0,80
<i>Escherichia coli</i>	1	1,1% ± 2,1%	1	1,2% ± 2,7%	0	0,0%	0,80	1,00	0,63	0,89
<i>Candida</i> spp.	11	12,0% ± 6,6%	9	10,7% ± 5,3%	3	7,5% ± 2,3%	0,95	0,01	0,00	0,70

Примечание – *N* – число пациенток в группе, *n* – число пациенток с данным фактором, $M = n/N$ – доля пациенток с данным фактором, $m = t\sqrt{M(1-M)/N}$ – погрешность определения доли пациенток с данным фактором при уровне значимости $p = 0,05$, *t* – коэффициент Стьюдента, p_{o-k} – уровень значимости различия основной и контрольной групп по данному фактору, p_{c-k} – группы сравнения и контрольной группы, p_{o-c} – основной группы и группы сравнения, p_{oc-k} – объединёнными основной группой и группой сравнения и контрольной группой. Если $p < 0,05$, то принято считать, что выборки относятся к двум разным совокупностям.

Частота выявления других условно-патогенных микроорганизмов в ротовой жидкости обследованных основной группы составила 1,3–4,0% при интенсивности колонизации до 4 IgKOE/г. Высеивались: эпидермальный стафилококк, коринебактерии, пропионибактерии, кишечная палочка, клебсиелла (Таблица 24, Таблица 25, Рисунок 21, Рисунок 23).

В контрольной группе спектр условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из ротовой жидкости, был значительно уже, чем у девочек-подростков основной группы и группы сравнения, преимущественно выделялись грибы рода *Candida* и эпидермальный стафилококк – в ротоглотке у 10,0% и 5,0% обследованных, в ротовой жидкости – у 7,5% и 5,0% обследованных. В количестве 4,5–5,5 Ig KOE/г. Коринебактерии выявлялись у 5,0–10,0% обследованных в количестве 3,5–4,5 Ig KOE/г.

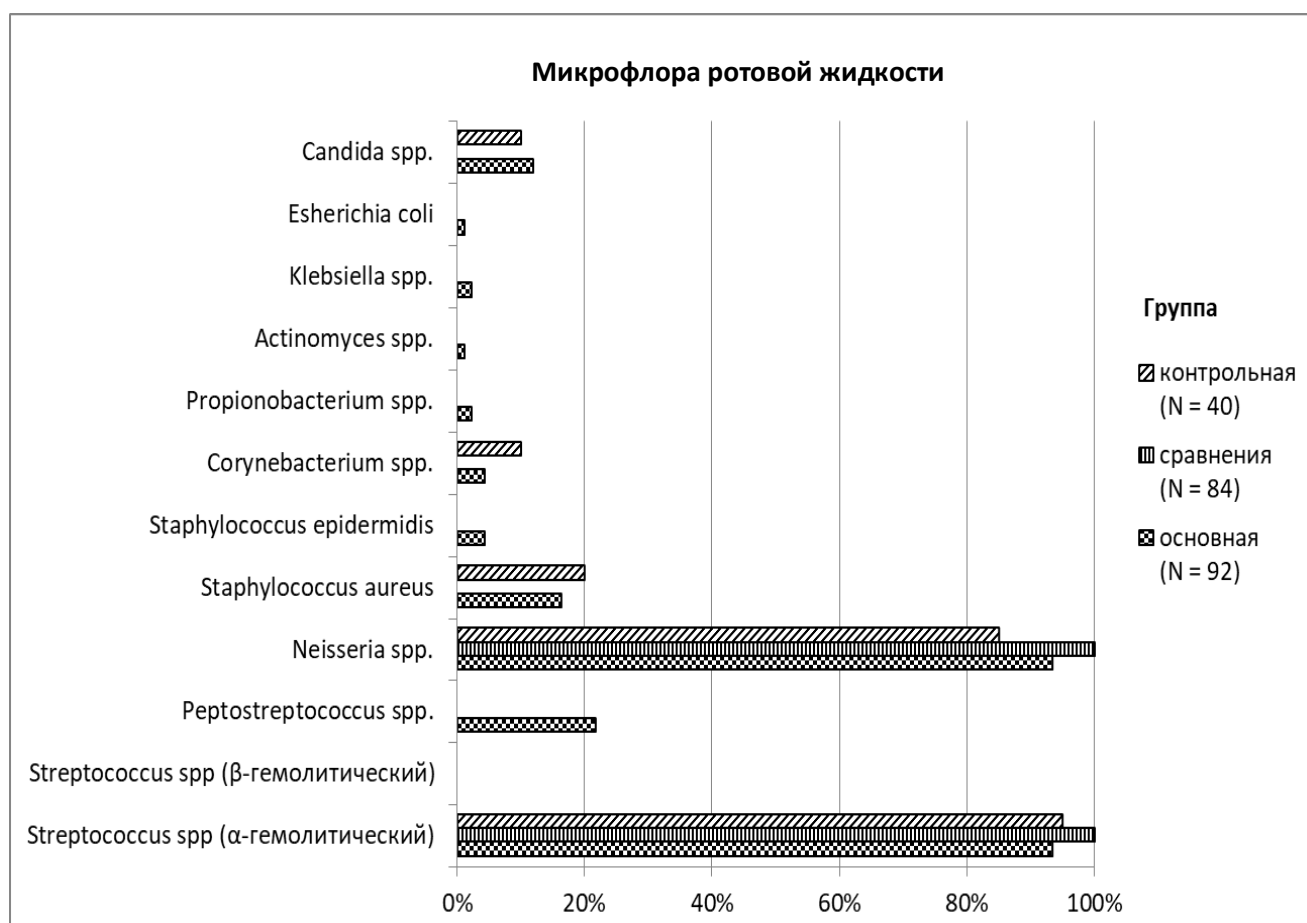
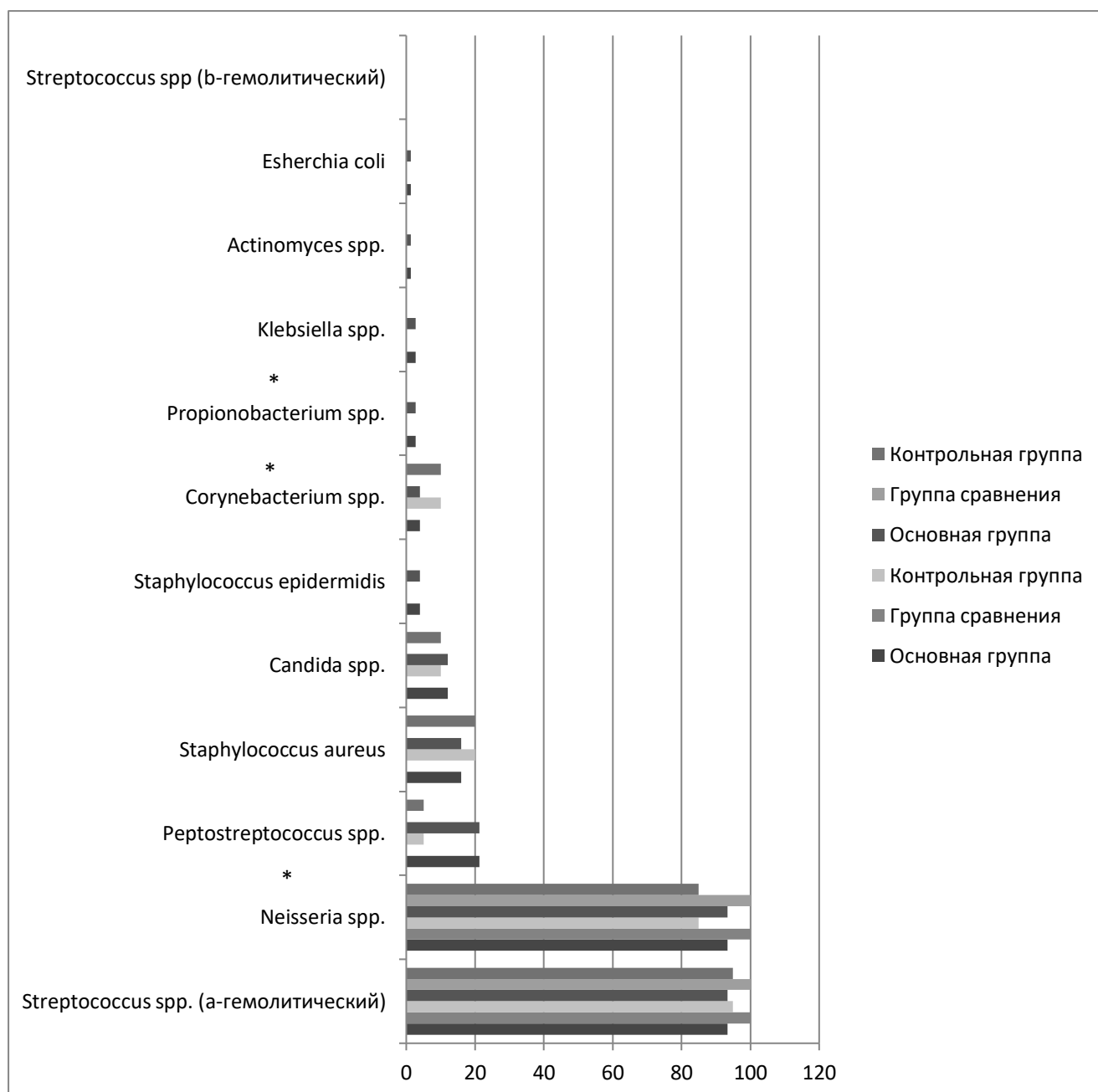


Рисунок 21 – Частота обнаружения микрофлоры ротовой жидкости у обследованных пациенток



Частота обнаружения %

Примечание – Достоверные различия $p = 95\%$ ($p < 0,05$), * между основной группой и группой сравнения

Рисунок 22 – Микрофлора ротовой жидкости в обследованных группах

Таким образом, проведенный анализ по изучению особенностей микроценоза ротовой жидкости у девочек-подростков основной группы и группы сравнения выявил более широкий спектр условно-патогенных микроорганизмов,

по сравнению с контрольной группой. Одновременно у 45,3% случаев наблюдалось формирование 3–5 компонентных ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов. Вместе с тем, в отличие от вагинального биотопа, популяционный уровень условно-патогенной микрофлоры в ротовой жидкости не превышал 4–5 Ig КОЕ/г (Таблица 25, Таблица 26, Рисунок 23).

Таблица 25 – Интенсивность колонизации микрофлорой ротовой жидкости в обследованных группах

Микрофлора ротовой жидкости	Интенсивность колонизации (lg КОЕ/г) $M \pm m$			Уровень значимости различий			
	Группа						
	Основная	Сравне- ния	Контроль- ная	P_{o-k}	P_{c-k}	P_{o-c}	P_{oc-k}
Streptococcusspp (α -гемолитический)	5,0±0,1	4,9±0,1	4,0±0,5	1,00	0,01	0,00	0,09
Streptococcusspp (β -гемолитический)	0	0	0	1,00	1,00	1,00	1,00
Peptostreptococcusspp.	4,0±0,5	3,7±0,5	0	0,01	1,00	0,01	0,08
Neisseriaspp.	5,1±0,5	5,0±0,1	4,7±0,5	0,16	0,05	0,02	0,65
Staphylococcusaureus	4,0±0,5	4,1±0,5	0	0,12	0,01	0,01	0,02
Staphylococcusepidermi-dis	4,0±0,5	4,0±0,5	3,4±1,0	0,01	1,00	0,01	0,08
Corynebacteriumssp.	4,0±0,1	4,2±0,1	3,0±0,1	0,00	0,00	0,00	0,04
Propionobacteriumssp.	4,0±0,1	4,0±0,1	0	0,00	1,00	0,00	0,08
Actinomycesspp.	4,0±0,1	3,9±0,1	0	0,00	1,00	0,00	0,08
Klebsiellaspp.	4,0±0,1	3,9±0,1	0	0,00	0,00	0,00	0,08
Esherichiacoli	4,7±0,1	3,9±0,1	0	0,00	1,00	0,00	0,08
Candidaspp.	4,7±1,4	4,5±1,2	3,4±0,1	0,48	0,00	0,03	0,04

Примечание – Вероятность отсутствия различий между группами рассчитана с использованием параметрического критерия Стьюдента: p_{o-k} – вероятность отсутствия различий между основной и контрольной группами, p_{c-k} – между группой сравнения и контрольной группой, p_{o-c} – между основной группой и группой сравнения, p_{oc-k} – между объединёнными основной группой и группой сравнения и контрольной группой. Если $p < 0,05$, то принято считать, что выборки относятся к двум разным совокупностям.

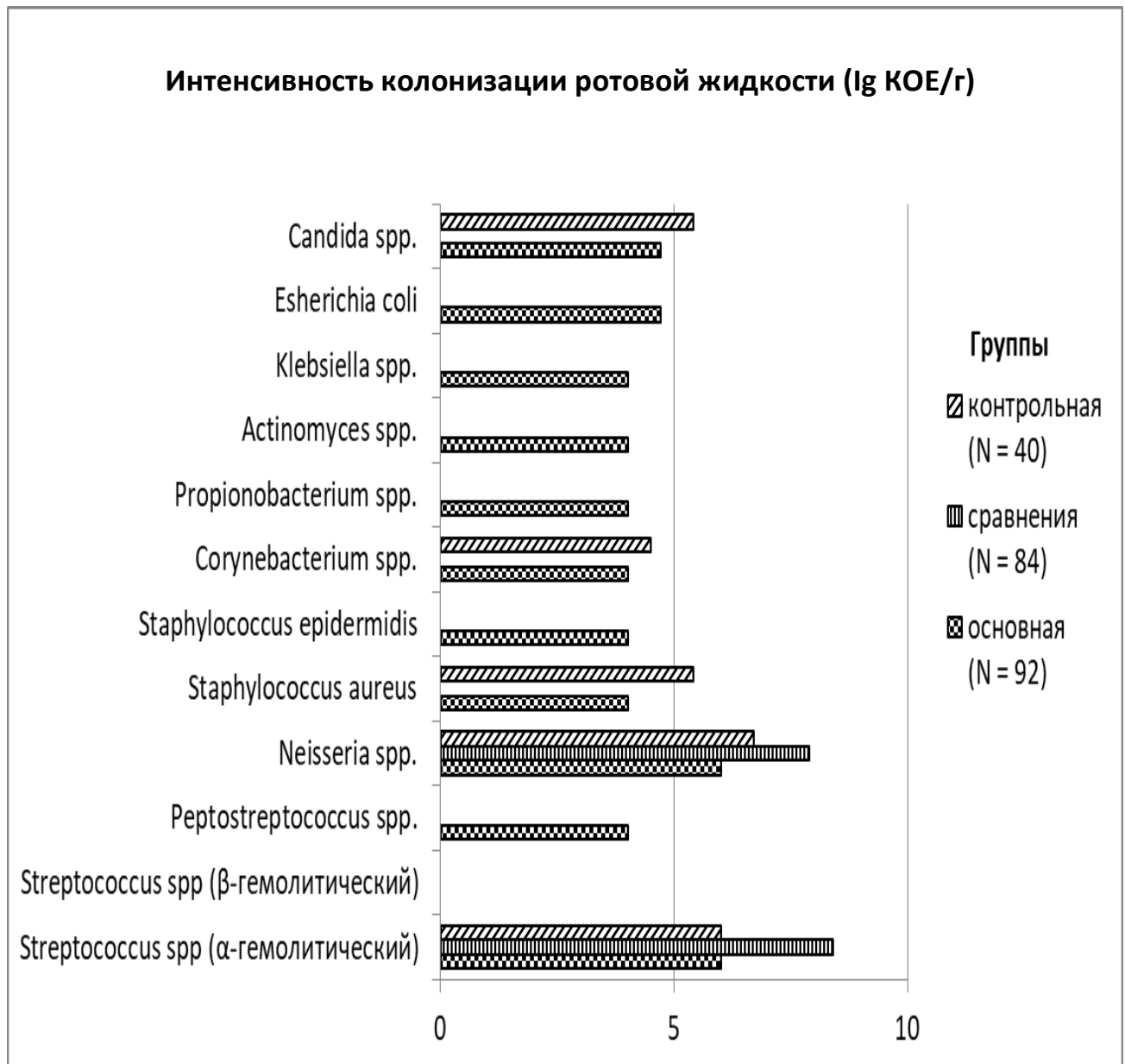


Рисунок 23 – Интенсивность колонизации ротовой жидкости микрофлорой у обследованных пациенток

Таким образом, результаты проведенных исследований по изучению микробиоценоза ротовой жидкости позволяют говорить о выраженных дисбиотических нарушениях у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани, которые проявлялись в расширении спектра и увеличении условно-патогенной микрофлоры.

Проблема взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем является одной из наиболее интенсивно развивающихся и привлекает внимание специалистов-физиологов, патофизиологов, иммунологов, клиницистов.

Таблица 26 – Корреляционная матрица интенсивности колонизации микрофлорой ротовой жидкости в обследованных группах, рассчитанная с использованием параметрического метода Пирсона

Микрофлора слюны	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Streptococcus spp. (α -гемолитический)	1	1,00	-0,48	0,91	-0,88	-0,48	-0,97	-0,49	-0,49	-0,49	-0,49	-0,92
2. Streptococcus spp. (β -гемолитический)	1,00	1	0,00	1,00	-0,68	0,27	1,00	0,41	1,00	0,99	1,00	0,99
3. Peptostreptococcus spp.	-0,48	0,00	1	-0,68	0,27	1,00	0,41	1,00	0,99	1,00	0,99	0,41
4. Neisseria spp.	0,91	0,00	-0,68	1	-0,64	-0,68	-0,80	-0,71	-0,72	-0,71	-0,72	-0,70
5. Staphylococcus aureus	-0,88	0,00	0,27	-0,64	1	0,27	0,97	0,26	0,26	0,26	0,26	0,96
6. Staphylococcus epidermidis	-0,48	0,00	1,00	-0,68	0,27	1	0,41	1,00	0,99	1,00	0,99	0,41
7. Corynebacterium spp.	-0,97	0,00	0,41	-0,80	0,97	0,41	1	0,41	0,41	0,41	0,41	0,97
8. Propionibacterium spp.	-0,49	0,00	1,00	-0,71	0,26	1,00	0,41	1	1,00	1,00	1,00	0,39
9. Actinomyces spp.	-0,49	0,00	0,99	-0,72	0,26	0,99	0,41	1,00	1	1,00	1,00	0,38
10. Klebsiella spp.	-0,49	0,00	1,00	-0,71	0,26	1,00	0,41	1,00	1,00	1	1,00	0,39
11. Escherichia coli	-0,49	0,00	0,99	-0,72	0,26	0,99	0,41	1,00	1,00	1,00	1	0,38
12. Candida spp.	-0,92	0,00	0,41	-0,70	0,96	0,41	0,97	0,39	0,38	0,39	0,38	1

Примечания:

1. Для всех значений уровень значимости $p = 0,05$.
2. При значениях коэффициента корреляции меньше 0,3 корреляционная связь считается слабой, от 0,3 до 0,5 – умеренной, от 0,5 до 0,7 – заметной, от 0,7 до 0,9 – высокой, больше 0,9 – **весьма высокой**.

Практически все гормоны оказывают корректирующее влияние на иммунный ответ, т.е. гормональный механизм передачи сигналов от ЦНС к иммунной системе реален и должен рассматриваться как один из важнейших. При обследовании девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ для определения особенности состояния микроценоза различных биотипов у них в зависимости от

гормонального фона проведено изучение показателей микроэкологии влагалища и ротовой жидкости.

В возрастной группе 14–16 лет ФСГ основной группы и группы сравнения был достоверно ниже показателей контрольной группы ($2,60 \pm 0,01$; $2,60 \pm 0,01$; $3,10 \pm 0,01$;). Высокий индекс пубертатной зрелости ($2,0$ – $2,5$) встречается у 45,0 % обследуемых пациенток, что подтверждается мультифолликулярной структурой яичников и относительной гиперандрогенией как в основной группе, так и в группе сравнения. У 55,0 % данной возрастной группы индекс пубертатной зрелости $< 1,0$, что также говорит о незрелости половой системы.

При изучении биотипов у этих девочек выявлено, что у них преобладали энтерококки – в 41,2% случаев, кандиды, α -гемолитический стрептококк, пептострептококки – в 17,6% случаев, а также эпидермальный стафилококк и клебсиеллы – в 11,8% случаев при интенсивности колонизации 3–5 IgKOE/г.

Выводы:

- В группе девочек-подростков 11–13 лет было характерным повышение ФСГ и снижение ЛГ, повышение тестостерона и снижение эстрадиола, в связи с чем индекс ЛГ/ФСГ составил 0,6, что свидетельствовало об инфантильном типе гонадотропной функции, недостаточности лютеиновой фазы. У этих девочек как и в группе более старшего возраста микрофлора влагалища повторялась.
- 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* интенсивностью колонизации 6–7 Ig KOE/г.
- Ведущими возбудителями воспалительного процесса полости рта во всех группах являлись облигатно-анаэробные стрептококки и «золотистый» стафилококк. Что касается бактериологического исследования ротовой жидкости, то выявлена сопоставимая частота (86,1%–100%) и интенсивностью колонизации (4–5 Ig KOE/г) этой области микрофлоры (α -

гемолитическими стрептококками) у всех девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.

4.5. Влияние семейных отношений, оценка уровня тревоги у девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Медико-социальная проблема дисплазии соединительной ткани, которая лежит в основе формирования значительного числа соматической и репродуктивной патологии у девочек-подростков, нередко выходит на первый план и определяет прогноз основного заболевания.

В доступной литературе мы не нашли достаточных данных по изучению взаимосвязи между видами неправильного воспитания, типами негармоничных семей и НМЦ на фоне НДСТ.

В этиологии НМЦ на фоне НДСТ наряду с хроническими и острыми инфекционными и вирусными заболеваниями, гиповитаминозом, патологией антенатального периода развития, конституциональными особенностями определенное значение имеют психические травмы и перегрузки. Основные формы нервно-психических нарушений при функциональных расстройствах менструального цикла относятся к пограничным соматогенно обусловленным состояниям и выражаются астеновегетативными, депрессивными расстройствами, синдромами тревоги и страха. Эти состояния отражают относительно неглубокий невротический уровень нервно-психического реагирования, имеют парциальный характер и непрогредиентное течение с тенденцией к обратимости. Известно, что условия внешней среды, а также сильные эмоции могут через кору больших полушарий головного мозга и подкорковые узлы оказывать свое влияние на течение менструальной функции. Центральная нервная система, регулирующая нормальный менструальный цикл, несет основную ответственность за развитие того или иного типа психовегетативных расстройств.

В регуляции репродуктивной системы, ее циклическом функционировании задействовано большое количество самых разных биологически активных веществ, в числе которых нейрогормоны гипоталамуса, нейромедиаторы (серотонин, дофамин, гистамин, эндорфины, адреналин и норадреналин и др.), гормоны гипофиза и эпифиза (гонадотропины, пролактин, гормон роста, мелатонин и др.), включенные в стрессовую реакцию. Стресс – необходимый атрибут жизни, вызывающий нормальный (физиологический) ответ организма в виде каскада нейроэндокринных изменений, проявляющихся психовегетативными и поведенческими реакциями. Стрессовые факторы обычно делят на три группы – психологические, физические и метаболические стрессоры. Психологические стрессоры ассоциированы со всеми видами дисфункциональных нарушений от гипоталамической аменореи до предменструального синдрома.

Патологические процессы в организме через систему рефлекторных связей и нервные центры влияют на нарушение менструального цикла у девочек-подростков. Проявлением вегетативной дисфункции часто является нейроциркуляторная дистония (НЦД), как симптомокомплекс при определенных заболеваниях или же может быть расстройством семейно-наследственного характера. При изучении вопросов этиологии и патогенеза НЦД становится очевидным наличие полиэтиологичности и мультифакторности механизмов развития болезни. Мы не исключаем, что для НЦД характерен единый патогенез развития, связанный с изменением функциональных свойств соединительнотканного матрикса (СТМ), при развитии клинически значимой дисфункции одного или нескольких внутренних органов. Выделение в качестве патоморфологического субстрата НЦД изменений свойств СТМ позволяет характеризовать данную патологию как результат накопления экзо- и эндопатогенов в матриксе при вторичном усилении действия различных биологически активных веществ, сопровождающих реализацию в организме психоэмоциональных, физических, микробных, токсических и прочих воздействий и полагать наличие особенностей соединительной ткани органическим базисом патологии. Такой подход к оценке роли СТМ в развитии

патологического процесса позволяет объяснить устойчивую общность заболеваний, обусловленных поражением соединительной ткани.

Данные обстоятельства формируют психологические особенности девочек-подростков с НДСТ: сниженное настроение, потеря ощущения удовольствия и интереса к деятельности, эмоциональная лабильность, пессимистическая оценка будущего, нередко с идеями самобичевания и суицидальными мыслями, депрессивность, алекситимия, повышенная тревожность.

С дисплазией соединительной ткани ассоциируется высокий уровень реактивной и личной тревожности пациенток, страдающих первичной дисменореей. НДСТ, и особенно в сочетании с дефицитом магния, усугубляет интенсивность восприятия болевого синдрома. Отсутствие настороженного отношения к менструальному болевому синдрому таит в себе определенный риск пропустить заболевания, большинство из которых имеют неблагоприятный репродуктивный прогноз. Особую актуальность приобретают своевременная диагностика и выявление причин формирования первичной дисменореи: гипомagneмизма, варикозное расширение вен малого таза, гормональные нарушения, НДСТ, дефицит витамина D.

При хроническом стрессе происходит смещение расхода предшественников стероидных гормонов, необходимых для синтеза глюкокортикоидов, что приводит к понижению синтеза яичниками половых гормонов и развитию лютеиновой недостаточности.

Высокую степень зависимости репродуктивной системы от психических воздействий объясняет тот факт, что нейроэндокринная система первой реагирует на внешние и внутренние воздействия, и она же обеспечивает регуляцию репродуктивной системы. Сама репродуктивная система не принимает прямого участия в реакциях адаптации к стрессу, но, занимая активную позицию, она приостанавливает свою функцию, уступая кровоток и энергию системам, которые принимают прямое участие в обеспечении выживания в условиях стресса.

По данным некоторых авторов, основными этиологическими факторами при возникновении нарушений менструального цикла являются нарушения в высших

отделах центральной нервной системы, возникающие под влиянием сложных жизненных ситуаций у девочек-подростков с крайними типами нервной системы. Синдром вегетативной дисфункции формируется у значительного числа девочек-подростков с НДСТ, регистрируется одним из первых в раннем детском возрасте и является обязательным компонентом диспластического фенотипа.

Таблица 27 – Анализ факторов, вызывающих тревожность у девочек-подростков

Факторы, вызывающие тревожность	Основная группа (92 девочки)					Группа сравнения (84 девочки)					<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>t</i>	<i>m</i>	<i>n</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>t</i>	<i>m</i>	
Неполная распавшаяся семья	54	92	58,7%	1,99	10,2%	36	84	42,9%	1,99	10,7%	0,04
Скрытая гипопротекция в распавшейся семье	5	54	9,3%	2,01	7,9%	3	36	8,3%	2,03	9,4%	0,88
Пассивный протест против отца в распавшейся семье	10	54	18,5%	2,01	10,6%	12	36	33,3%	2,03	16,0%	0,11
Распадающаяся семья	7	92	7,6%	1,99	5,5%	5	84	6,0%	1,99	5,1%	0,66
Скрытая гипопротекция в распающейся семье	6	7	85,7%	2,45	32,4%	5	5	100%	2,78	0,0%	0,38
Пассивный протест против отца в распающейся семье	7	7	100%	2,45	0,0%	5	5	100%	2,78	0,0%	1,00
Деструктивная семья с отчимом или мачехой	10	92	10,9%	1,99	6,4%	5	84	6,0%	1,99	5,1%	0,24
Скрытое эмоциональное отторжение отчима или мачехи	10	10	100%	2,26	0,0%	5	5	100%	2,78	0,0%	1,00
Семья с формальными отношениями	7	92	7,6%	1,99	5,5%	8	84	9,5%	1,99	6,4%	0,65
Тревожная мнительность матери	8	92	8,7%	1,99	5,8%	6	84	7,1%	1,99	5,6%	0,70
Повышенное внимание к здоровью дочери	8	92	8,7%	1,99	5,8%	6	84	7,1%	1,99	5,6%	0,70

Примечание – *N* – число пациенток в группе или в подгруппе, *n* – число пациенток с данным фактором, $M = n/N$ – доля пациенток с данным фактором, $m = t\sqrt{M(1 - M)/N}$ – погрешность определения доли пациенток с данным фактором при уровне значимости $p = 0,05$, *t* – коэффициент Стьюдента. p_{0-k} – уровень значимости различия основной и контрольной групп по данному фактору, *p* – уровень значимости различия основной группы и группы сравнения по данному фактору. Если $p < 0,05$, то принято считать, что выборки относятся к двум разным совокупностям.

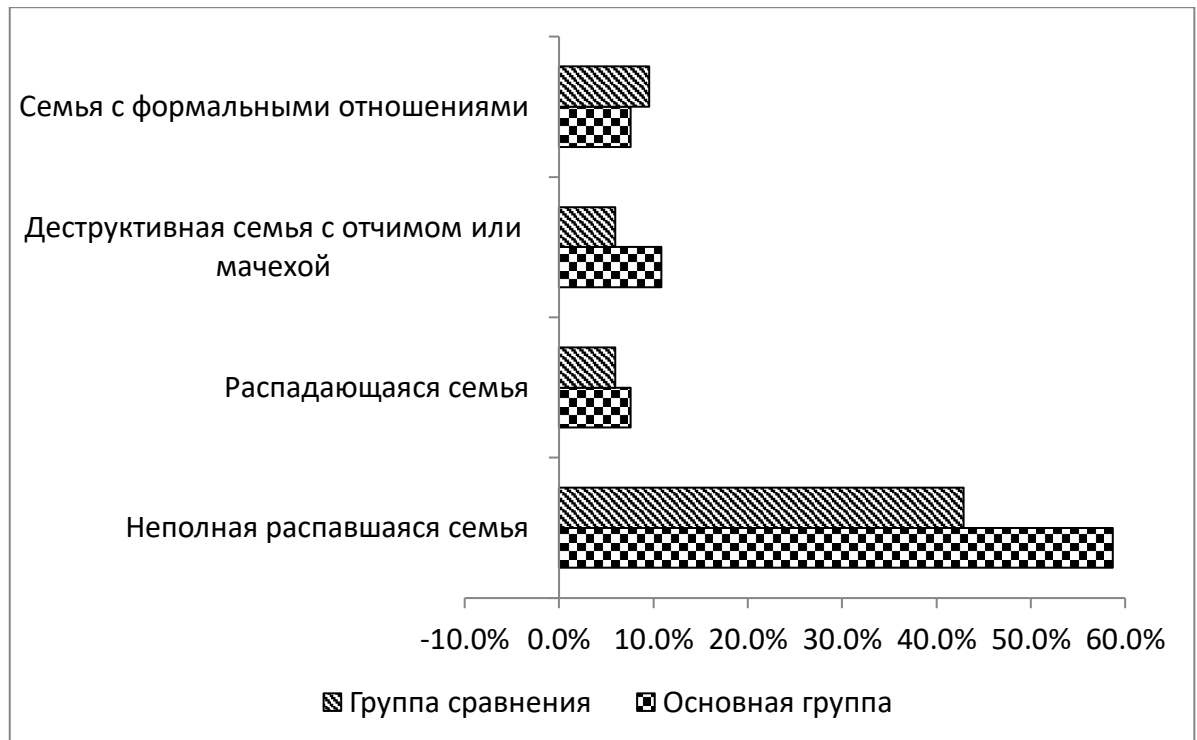


Рисунок 24 – Негармонические семьи, в которых воспитывались наблюдавшиеся девочки подростки

Нарушение гармоничных отношений между всеми членами семьи было одной из причин неправильных условий семейного воспитания. Основная группа 92; сравнения – 84. Выявлены следующие типы негармоничных семей: неполная распавшаяся семья, в которой девочки оставались с матерями – основная группа 54 (58,7%), сравнения 36 (42,9%); распадающаяся семья, в которой отношения между родителями сохранялись, но оставались конфликтными, по существу на грани с разрывом 7 (7,6%), сравнения 5 (6%); деструктивная семья с появлением в нем новых членов – отчима, сводных детей 10 (10,9%) основная, 5 (5,9%) сравнения; собственно негармоничная семья с формальными отношениями между родителями в силу зависимого положения одного из них перед другим – 7 (7,6%) основная и 8 (9,5%) сравнения (Таблица 27, Рисунок 24).

Эти нарушения гармоничности в семейных отношениях сопровождались неправильными подходами родителей в воспитании детей. При уходе отца из семьи, распавшихся семьях – в основной 5 из 54 (9,3%), в группе сравнения – 3 из 36 (8,3%), или при напряженных отношениях между родителями в одной из

распадающихся семей – в основной группе 6 из 7 (85,7%), в группе сравнения – 5 из 5 (100%) наблюдалась скрытая гипопротекция. Занятые собой, тяжело страдая, либо озлобляясь по отношению друг к другу, либо испытывая внутреннее опустошение, родители, по существу, переставали вникать в жизнь своих детей, в их заботы, радости, интересы, желания, их болезни. Это порождало ответное чувство, во-первых, тревогу за родителей, во-вторых, острое чувство собственного одиночества и, в-третьих, либо страх за себя, подавленность, невнимательность в школе, отсутствие медицинской помощи, страх перед будущим, либо холодное безразличие, а нередко и ожесточение к родителям. Как в полных, так и в неполных семьях реакции пассивного протеста нередко были направлены против отца, так как, по мнению девочек, он был полностью виноват перед матерью. В 10 из 54 (18,5%) случаях в основной группе и в 12 из 36 (33,3%) случаях – в группе сравнения неполных распавшихся семей и в 7 из 7 (100%) основной и 5 из 5 (100%) группы сравнения распадающихся семьях.

Воспитание девочек протекало по типу доминирующей и потворствующей гиперпротекции со стороны матери или совместно матери и бабушки. Такой характер отношений сложился по мере нарастания отчуждения между родителями и, по сути дела, полного разрыва между ними, хотя и не всегда формально оформленного. Полное подчинение своей жизни одной цели – воспитанию дочери выражалось в тех крайних формах, которые препятствовали по существу гармоничному формированию личности и, прежде всего, воспитанию чувства ответственности и долга, самостоятельности, умения добиваться поставленной цели. Тем более что в полных семьях при формальной сохранности отношений степень их неопределенности не уменьшалась, а, напротив, возрастала. В этих условиях двойственность и противоречивость между родителями и детьми не уменьшалась, а также усиливалась. В связи с этим наблюдались достаточно развернутые реакции с легкими субдепрессивными проявлениями – снижением активности в учебе, безрадостными мыслями, жалобами на скуку и безразличие ко всему, угрюмостью. Воспитание в «культе болезни» дочери в 8 (8,7%) случаях основной группы и в 6 (7,1%) случаях в группе сравнения в большей степени

определялось такими особенностями характера матери, как повышенная тревожная мнительность, а нарушение гармоничности семейных отношений способствовало обострению этих черт. При этом тип семьи имел относительное значение, за исключением тех случаев 8 (8,7%) в основной и 6 (7,1%) в группе сравнения, когда повышенное внимание к здоровью дочери было одним из средств изменить в лучшую сторону отношения в семье.

В психогенных реакциях у девочек-подростков преобладали рудиментарные расстройства – ночные страхи, страх за свое здоровье. При повторном замужестве матери (в одной семье отца) постепенно возникала ситуация скрытого эмоционального отвержения – основная группа 10 из 10 (100%), сравнения 5 из 5 (100%). Эти переживания приобретали для девочек-подростков такую субъективную значимость, что порождали острую обиду на мать, недовольство отчимом (мачехой), чувство безысходности, нередко отчаяние с размышлениями собственной ненужности. По мере возрастания интенсивности этих переживаний у девочек-подростков появлялись психогенные астенические реакции, которые иногда сочетались с эпизодическими суицидными мыслями. На этом фоне наблюдались нарушения поведения в виде реакции эмансипации со стремлением высвободиться из-под влияния семьи, добиться самостоятельности, утвердить себя как личность.

При крайней степени напряженности отношений различия во взглядах на воспитание также достигали крайних выражений. Такой характер отношений не способствовал единству взглядов на воспитание, а требования «все бросить» и полностью «посвятить себя болезни дочери», которые предъявляли друг другу родители и прародители родителям, вносили еще больший элемент разобщенности. Конфликты возникали из-за того, что родителям не всегда удавалось добиться главного – помочь больной НМЦ на фоне НДСТ девочке-подростку. В силу авторитета родителей они полностью исполняли их требования, что приводило к преходящим астеническим расстройствам с раздражительной слабостью, эмоциональной лабильностью, нарушениями сна (Таблица 27).

Таким образом, в препубертатный и пубертатный периодах избирательная чувствительность у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ к социально-психологическим факторам значительно возрастает.

Нарушение гармоничных отношений между всеми членами семьи было одной из причин неправильных условий семейного воспитания девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.

В психогенных реакциях у девочек-подростков преобладали рудиментарные расстройства – ночные страхи, страх за свое здоровье, чувство безысходности, нередко отчаяния с размышлениями о собственной ненужности.

Семья, в которой имеются девочки с дисплазией соединительной ткани, должна наблюдаться семейным врачом, который осуществляет их курацию и на основе генеалогического анамнеза выясняет все проблемы членов семьи, проводит профилактическую работу по предотвращению прогнозируемых признаков соматической и репродуктивной патологии у девочек-подростков с дисплазией соединительной ткани.

При изучении состояния тревоги в группе девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ с использованием теста акцентуации характера Личко в зависимости от преморбидной структуры их характера получены следующие результаты. Высокие показатели интенсивности тревоги были выявлены среди девочек-подростков в основной группе у 63 (68,48%), в группе сравнения у 59 (70,24%), в контрольной группе у 2 (5%) – это среди девочек-подростков с лабильным типом акцентуированной личности, астеноневротическим – у 54 (58,7%), у 39 (46,43%), у 3 (7,5%) соответственно. Сенситивные и психастенические – у 51 (55,43%), у 44 (52,38%), у 2 (5%) и у 54 (58,7%), у 47 (55,95%), у 3 (7,5%) соответственно типам акцентуаций (Таблица 28, Рисунок 25).

С достаточной высокой частотой пациенты помещали основные цвета на 6,7 и 8 позиции ряда, а на первую позицию – дополнительного ряда. Эта тенденция в их распределение указывала на повышенный уровень тревожности, что явилось следствием частичной или полной неудовлетворенности отдельных потребностей личности.

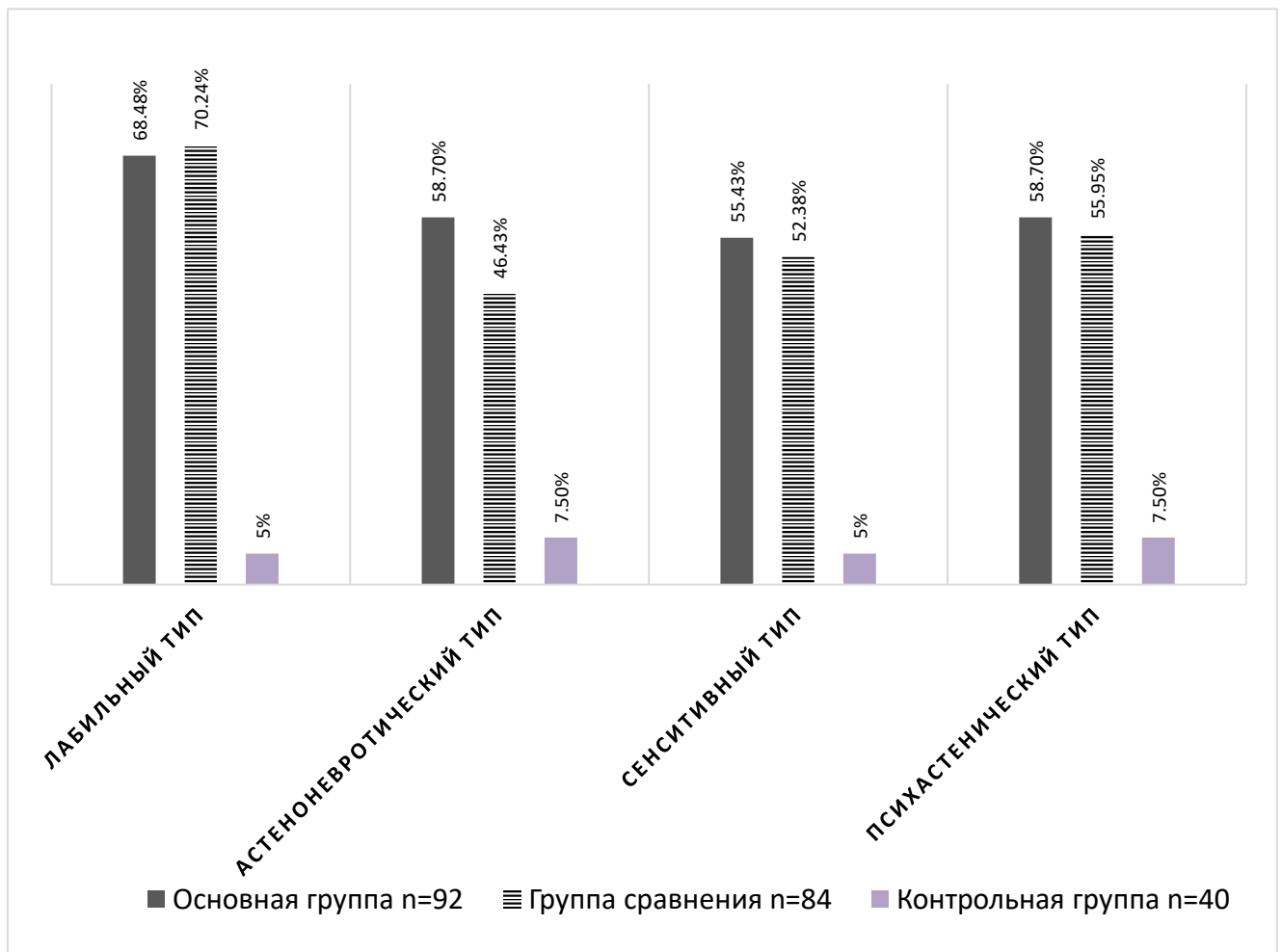


Рисунок 25 – Связанные с тревожностью типы акцентуации характера у наблюдавшихся девочек-подростков

Уровень тревоги (УТ). Значение этого показателя 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. Например, если испытуемый сделал выбор 45072361, то его уровень тревоги равен $1+3=4$ (красный цвет на 6-ой позиции и синий на 8-ой), что составляет 66,7% от максимального значения УТ, равного 6.

В основной группе 23 (25%), в группе сравнения – 19 (22,62%), в контрольной группе – 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 основной группе – 14 (15,22%), в группе сравнения – 14 (16,67%), в контрольной группе – 2

(5%) было характерно помещение на кратные позиции ряда желтого, синего, реже зеленого и красного цветов. Девочки-подростки с сенситивным типом акцентуации характера – 20 (21,74%), 16 (19,05%), 1 (2,5%) с равной частотой помещали на последние позиции зеленый, красный, желтый и синий. С психастеническими чертами – 12 (13,04%), 10 (11,9%), 1 (2,5%) при распределении основных цветов чаще в конец ряда помещали желтый, затем красный, реже зеленый и синий цвета (Рисцнок 26).

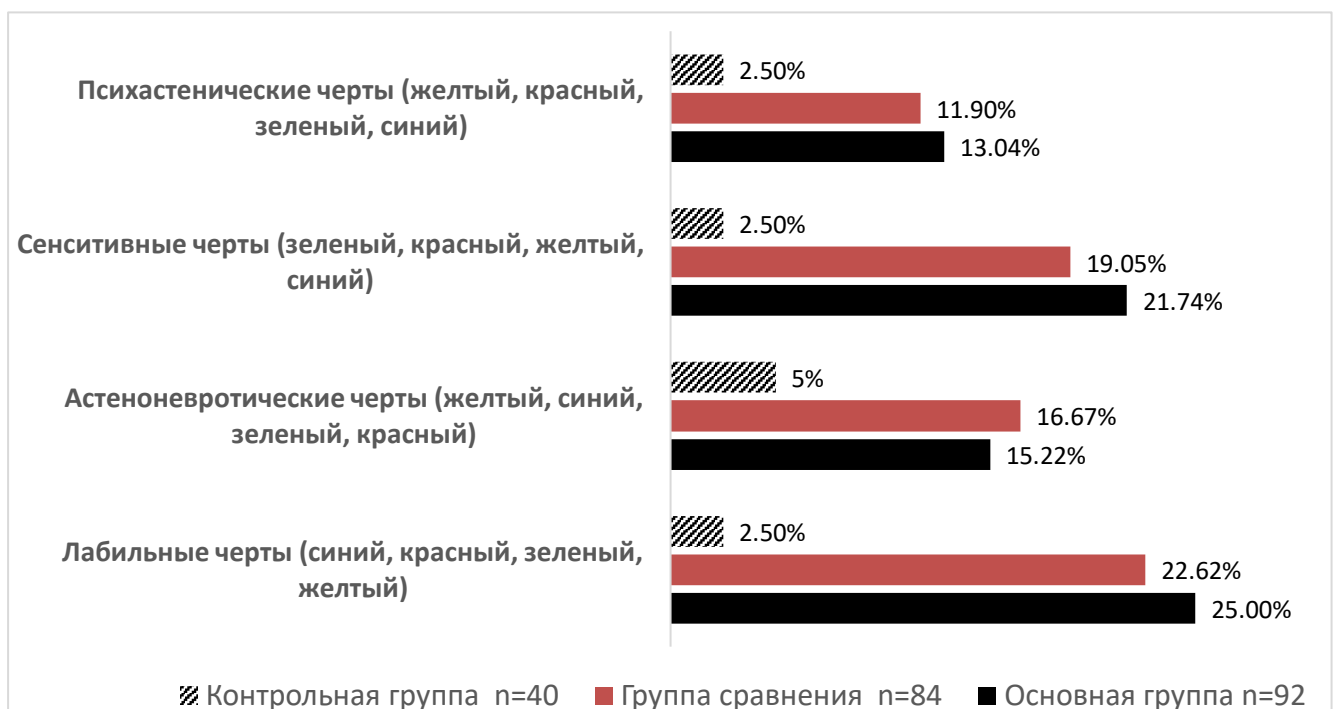


Рисунок 26 – Порядок цветов на последних позициях теста Люшера в зависимости от типа акцентуации характера

Повышение уровня тревожности у значительной части обследованных девочек-подростков с лабильными, астеноневротическими, сенситивными и психастеническими чертами характера с высокой степенью вероятности коррелировало с типом эмоционального отношения к своему состоянию – гипернозогностическим вариантом ($p < 0,001$).

При лабильном типе акцентуации большинство девочек-подростков, преувеличивая тяжесть состояния, не имели возможности объективно оценить свое положение. Предпочтение синего цвета могло отражать неполную в этих

условиях удовлетворенность одной из основных потребностей личности в привязанности, спокойствии и состоянии уравновешенности.

При астеноневротическом типе акцентуации характера у большей части обследованных девочек-подростков возникали сомнения в возможности выдержать всю тяжесть предстоящих испытаний в школе, дома. Субъективное предпочтение желтого цвета могло отражать подавленность их потребности в открытой перспективе и реальности благоприятного поворота в течении событий.

Для 15 (27,8%) из 54 девочек основной группы, 8 (17,0%) из 47 группы сравнения, 2 (66,7%) из 3 контрольной группы 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 можно было предполагать у 7 (11,1%) из 63 в основной группе, у 6 (10,1%) из 59 в группе сравнения и у 1 (50%) из 2 в контрольной группе.

Этот вывод основывался на том, что они отдавали предпочтение, помещая на 1 позицию один из основных цветов – чаще синий, затем желтый, реже – зеленый и красный. Выбор синего цвета давал, например, основание для предположения о наличии у них внутренней уверенности. Предпочтение одного из дополнительных цветов у девочек-подростков с лабильными чертами давало, напротив основание предполагать о возможных у них затруднениях и даже полной невозможности у них перестроить свое отношение к болезни.

В подгруппе девочек-подростков с астеноневротическим типом акцентуации о возможной компенсации тревоги можно было предполагать у 6 (11,1%) из 54 в основной группе, у 10 (25,6%) из 39 в группе сравнения и у 1 (33,3%) из 3 в контрольной группе.

Их предпочтение было связано с выбором зеленого, затем желтого, реже – синего и красного цветов. Эти показатели могли отражать их желание не мучить себя сомнениями и поверить в благоприятный исход. Как и у девочек-подростков

с лабильными чертами возможные нарушения компенсации у девочек-подростков с астеноневротическими чертами были связаны с глубокой тревожной переработкой всего комплекса ощущений и представлений о болезни.

Такие же закономерности и вероятности компенсаторной направленности поведения были выявлены и в подгруппе девочек-подростков с сенситивными чертами. О возможной перестройке своего отношения указывал их выбор зеленого, реже – красного, желтого и синего цветов.

Предпочтение первых двух цветов могло указывать на внутреннюю решимость девочек-подростков справиться с трудностями своего положения. В то же время, отсутствие способности объективно оценивать тяжесть своего состояния лишала девочек-подростков уверенности. У них отмечались, в основном, тревожный и меланхолический типы отношения к болезни. С этим, по-видимому, было связано нарушение компенсации тревоги, о чем свидетельствовало предпочтение ими дополнительных цветов.

По сравнению с остальными подгруппами, у половины девочек-подростков с психастеническими чертами показатели компенсации тревоги чаще указывали на возможность перестройки девочек-подростков. Половина отдала предпочтение зеленому и красному цветам, затем синему и желтому, что могло отражать потребность в активных действиях и настойчивости в преодолении тех проблем, которые возникали при болезни.

Выбор дополнительных цветов другой половиной пациенток не расходится, во-первых, с тем, что в отношении к болезни преобладала глубокая тревога, и, во-вторых, отсутствие уверенности в себе является их характерной чертой, что помогает понять психологические механизмы возможного нарушения компенсации тревоги.

Цветовой тест Люшера позволяет получить индивидуальную характеристику девочек-подростков, что имеет значение для психотерапевтической тактики. Это касается, в первую очередь, их возможного поведения в возникшей с началом ситуации, интерпретация цветовых пар, занимающих 3-4 позиции, дает представление об индивидуальной

характеристике, девочек-подростков, которая в своих общих чертах не расходится с результатами клинико-психологического исследования личности больных (Таблица 28).

Таблица 28 – Анализ тревожности девочек-подростков с использованием тестов Личко и Люшера

Результаты тестов Личко и Люшера	Основная группа (92 девочки)					Группа сравнения (84 девочки)					Контрольная группа (40 девочек)					p_{o-c}	p_{o-k}	p_{c-k}
	n	N	M	t	m	n	N	M	t	m	n	N	M	t	m			
Лабильный	63	92	68,5%	1,99	9,6%	59	84	70,2%	1,99	9,9%	2	40	5,0%	2,02	7,0%	0,80	0,00	0,00
Астеноневротический	54	92	58,7%	1,99	10,2%	39	84	46,4%	1,99	10,8%	3	40	7,5%	2,02	8,4%	0,10	0,00	0,00
Сенситивный	51	92	55,4%	1,99	10,3%	44	84	52,4%	1,99	10,8%	2	40	5,0%	2,02	7,0%	0,68	0,00	0,00
Психастенический	54	92	58,7%	1,99	10,2%	47	84	56,0%	1,99	10,8%	3	40	7,5%	2,02	8,4%	0,71	0,00	0,00
Лабильный тип (синий, красный, зелёный / жёлтый)	23	92	25,0%	1,99	9,0%	19	84	22,6%	1,99	9,1%	1	40	2,5%	2,02	5,0%	0,71	0,00	0,00
Астеноневротический тип (жёлтый, синий, зелёный / красный)	14	92	15,2%	1,99	7,4%	14	84	16,7%	1,99	8,1%	2	40	5,0%	2,02	7,0%	0,72	0,10	0,07
Сенситивный тип (зелёный, красный, жёлтый / синий)	20	92	21,7%	1,99	8,5%	16	84	19,0%	1,99	8,5%	1	40	2,5%	2,02	5,0%	0,66	0,01	0,01
Психастенический тип (жёлтый, красный, зелёный / синий)	12	92	13,0%	1,99	7,0%	10	84	11,9%	1,99	7,0%	1	40	2,5%	2,02	5,0%	0,82	0,06	0,09
Психастенические черты, фобия (отвержение зелёного и красного)	15	54	27,8%	2,01	12,2%	8	47	17,0%	2,01	11,0%	3	3	100,0 %	4,30	0,0%	0,20	0,01	0,00
Лабильные черты, компенсация тревоги (один из основных цветов на первой позиции)	7	63	11,1%	2,00	7,9%	6	59	10,2%	2,00	7,9%	1	2	50,0%	12,7 1	449,2 %	0,87	0,10	0,08
Астеноневротические черты, компенсация тревоги (один из основных цветов на первой позиции)	6	54	11,1%	2,01	8,6%	10	39	25,6%	2,02	14,2%	1	3	33,3%	4,30	117,1 %	0,07	0,25	0,77

Примечание – N – число пациенток в группе или подгруппе, n – число пациенток с данным фактором, $M = n/N$ – доля пациенток с данным фактором, $m = t\sqrt{M(1-M)/N}$ – погрешность определения доли пациенток с данным фактором при уровне значимости $p = 0,05$, t – коэффициент Стьюдента, p_{o-c} – уровень значимости различия основной группы и группы сравнения по данному фактору, p_{o-k} – уровень значимости различия основной и контрольной групп по данному фактору, p_{c-k} – уровень значимости различия группы сравнения и контрольной группы по данному фактору. Если $p < 0,05$, то принято считать, что выборки относятся к двум разным совокупностям.

В основе разрабатываемого комплекса немедикаментозных мероприятий было воздействие на механизмы регуляции нейро-эндокринной системы с помощью физиотерапевтических процедур и кинезотерапии. Комплекс был

разработан с учетом патогенетических механизмов заболевания и дифференцировано относительно различных проявлений тревожного состояния.

Всем пациенткам назначали электросон, который является процедурой выбора для данной категории девочек-подростков. При воздействии слабыми токами прямоугольной формы низкой частоты на головной мозг ответные реакции ЦНС носят полифункциональный характер. Это связано с тем, что указанное воздействие осуществляется на уровне продолговатого мозга, где весьма тесно расположены многие жизненно важные центры и имеется большая разветвленность связей между ядрами этой области. В результате уравниваются основные корковые процессы (возбуждение и торможение), нормализуются прямые и обратные кортико-висцеральные связи, а также связи между корой головного мозга и подкоркой. При этом подавляется активизирующее влияние ретикулярной формации на кору головного мозга и активируются лимбические образования, что определяет выраженный седативный эффект и нормализацию эмоционального состояния пациентов.

Через гипоталамус и гипофиз оказывается влияние на эндокринную систему, что включает гуморальное звено регуляции функций многих систем, в том числе и репродуктивной. Таким образом, в результате рефлекторного и непосредственного воздействия слабых импульсных токов на подкорково-стволовые отделы головного мозга нормализуется функциональное состояние центральной нервной системы и ее регулирующее влияние на другие системы организма, чем и объясняется многостороннее благоприятное действие электросна. Это действие в значительной степени усиливается при введении психотропных препаратов.

В нашей методике мы применяли электрофорез галоперидола импульсными токами прямоугольной формы – электросон-форез. Такое воздействие обеспечивает высокую терапевтическую концентрацию лекарства в заинтересованных структурах мозга, быстрое поступление в мозг и спинно-мозговую жидкость, избирательное накопление в сенсомоторной области коры мозга с центральными ганглиями, гипоталамической области, продолговатом,

заднем и среднем мозге, то есть структурах, имеющих наибольшее отношение к регуляторным функциям организма. Электрофоретическое введение лекарств удлиняет и потенцирует их действие, способствует значительному уменьшению частоты и сужению спектра побочных реакций. Входящий в электротерапевтический комплекс физический фактор – электрический ток – обладает активным нейротропным действием. Он вызывает активацию внутрикорковых индукционных отношений и антипарабиотическую перестройку функциональных структур головного мозга, Нормализует в них метаболизм, повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Мы применяли глазнично-ретромастоидальную методику электросна: раздвоенный катод располагался в области глаз, раздвоенный анод помещался на сосцевидные отростки в заушной области. На курс – 12–15 процедур. В первую половину курса продолжительность воздействия составляла 20–25 минут, во вторую – 40–45. Частоту импульсов постепенно увеличивали с 5 до 20 Гц. Длительность импульса – 0,5 мсек. 1 мл 0,5% раствора галоперидола наносили на прокладки электродов, расположенных в заушной области (раздвоенный анод). Процедуры проводили через день, чередуя с воздействием синусоидальными модулированными токами (СМТ) от аппарата «Амплипульс-4» на паравертебральные зоны воротниковой области. Чередование различных процедур мы сочли целесообразным по следующим причинам: такой подход позволяет избежать привыкания и способствует потенцированию действия каждого из применяемых факторов.

Выбор этой процедуры был продиктован особенностями механизма действия СМТ на организм. Огромный поток ритмических импульсов, поступающих при воздействии синусоидальными модулированными токами, вызывает реализуемые на различных уровнях ответные реакции. Наблюдается улучшение крово- и лимфообращения, улучшается трофика тканей. Повышается проницаемость клеточных мембран и усвоение веществ, транспортируемых кровью, Возрастает активность окислительных ферментов.

Наблюдается повышение синтеза РНК в клетках, свидетельствующее об

улучшении функционального состояния ядерного аппарата клетки. Прерывается порочный круг, создаваемый очагом ирритации, что дает «отдых» центральной нервной системы и тем самым улучшает ее функциональное состояние и лабильность. Нормализуется функция симпато-адреналовой системы и повышаются функциональные возможности нервных клеток, следовательно, нервной ткани в целом. Электростимулирующее влияние на мышечные волокна позволяет укрепить мышечный корсет в зоне воздействия, что важно для больных с НДСТ. Преимуществами этого метода является хорошая переносимость, отсутствие раздражающего действия и неприятных ощущений под электродами, небольшая нагрузка на сердечно-сосудистую систему и возможность применять в педиатрической практике.

Электроды с гидрофильными прокладками площадью по 150 кв. см размещали паравертебрально на уровне ниже-шейного и верхне-грудного отдела позвоночника (С3-Д3). Использовали невыпрямленный режим, 3 и 2 род работы (посылка немодулированного тока – посылка пауз) по 5 минут каждый. Длительность импульса – 2–3 секунды, частота импульсов – 70 Гц, глубина модуляций – 75,0%. Сила тока подбиралась индивидуально, до ощущения выраженной вибрации. На курс – 12–15 воздействий, проводимых через день.

Ежедневно электропроцедуры сочетали с гидротерапией – общими ваннами и душами, которые чередовались через день. Целью водолечения было воздействие на центральную и вегетативную нервную системы, обеспечивающее седативный и трофический эффекты, нормализацию эмоционального состояния пациенток, снижение уровня тревожности. Для реализации этих целей были выбраны теплые (37–38°C) хлоридно-натриевые ванны (50 г/л). Такая процедура позволяет улучшить кровообращение, повысить интенсивность окислительных процессов в организме, увеличить поглощение кислорода. Ванны оказывают нормализующее действие на состояние центральной нервной системы, стимулируют деятельность симпато-адреналовой системы и коры надпочечников, повышают эстрогенную насыщенность организма с длительным последствием, активизируют обмен веществ, вызывают иммунологическую перестройку в

организме. Добавление эфирных масел позволяет усилить перечисленные эффекты. Нами использовались аромамасла лаванды (седативный эффект, снижение уровня тревожности), апельсина (нормализующее воздействие на эмоциональную сферу), герани (масло женского здоровья) в соотношении 2:1:1. Эфирные масла, предварительно смешав в небольшом количестве эмульгатора (20 г соли), растворяли в 200 л теплой воды. Продолжительность процедуры – 10–15 минут. На курс – 10–12 ванн (через день).

Ежедневно девочки-подростки занимались лечебной гимнастикой, которая проводилась малогрупповым методом под руководством инструктора ЛФК по разработанному нами комплексу упражнений, состоящему из вводной (10,0–15,0%), основной (70,0–80,0%) и заключительной частей (10,0%). В комплекс были включены общеразвивающие упражнения (ОРУ) для различных мышечных групп в сочетании с дыхательными упражнениями (ДУ) в соотношении 2:1 и специальные динамические и статические упражнения (в основной части занятия) на укрепление мышц спины, брюшного пресса и тазового дна, на увеличение подвижности суставов, на гибкость. Упражнения выполнялись в медленном и среднем темпе с постепенно нарастающей амплитудой. Количество повторений постепенно увеличивалось от 5–6 до 10–12 раз, продолжительность занятия – от 20–30 до 50–60 мин. Паузы отдыха – по мере утомления пациентов по 20–30 сек (3–4 раза за урок).

К специальным следует отнести динамические упражнения, которые развивают гибкость позвоночника (сгибания, наклоны, повороты, вращения туловища), а также упражнения для тазобедренных суставов. Упражнения на гибкость выполняются из различных исходных положений (стоя, стоя на коленях, сидя, лежа на спине и животе). Весьма эффективны все виды ходьбы. Овладение дыхательной гимнастикой позволяет осуществить контроль над нервной регуляцией и психическими процессами.

Учитывая специфические особенности девочек-подростков с нарушением менструального цикла, важно выделить принципиальный подход к применению лечебно-профилактических гимнастических упражнений. Нельзя назначать

девушкам интенсивных физических нагрузок, особенно направленных на рост мышечной ткани. Темп упражнений не должен быть слишком высоким, а количество повторений большим. Значительное место при составлении комплексов должны занимать статические и дыхательные упражнения. В период менструации динамические нагрузки следует уменьшить.

Проведение комплекса разработанных нами мероприятий (включающего физиотерапевтические методы воздействия и лечебную физкультуру) позволило выявить положительные сдвиги в состоянии девочек-подростков с повышенным уровнем тревоги при нарушениях менструального цикла на фоне НДСТ. Улучшилось общее состояние пациентов, сон, аппетит, повысилась умственная и физическая работоспособность, снизились повышенная эмоциональная реактивность и уровень тревоги. Динамика показателей представлена в Таблице 29.

Таблица 29 – Анализ тревожности девочек-подростков с использованием тестов Личко и Люшера

Результаты тестов	До медреабилитации			После медреабилитации				
	n	M	m	n	M	m	t	P
Лабильный	63	68,5%	9,6%	11	15,1%	1,5%	5,94	<0,001
Астено-невротический	54	58,7%	10,2%	7	8,9%	0,84%	4,87	<0,001
Сенситивный	51	55,4%	10,3%	9	12,0%	0,98%	3,76	<0,001

Примечание – *n* – число пациенток с данным фактором, *M* – доля пациенток с данным фактором, $m = t\sqrt{M(1 - M)/N}$ – погрешность определения доли пациенток с данным фактором при уровне значимости $p = 0,05$, *t* – коэффициент Стьюдента, *рс-к* – уровень значимости различия показателей до и после проведения медицинской реабилитации по данному фактору. Если $p < 0,05$, то принято считать, что выборки относятся к двум разным совокупностям.

Как видно из таблицы, высокие показатели интенсивности тревоги, выявленные у пациентов до проведения курса немедикаментозной терапии, достоверно снизились после проведения комплекса реабилитационных мероприятий ($p < 0,001$). Изменился также порядок расположения цветов: основные цвета (красный, желтый, синий и зеленый) переместились с 6–8 позиций на первые. Эта тенденция в их распределение указывала на снижение уровня тревожности, что явилось следствием появления частичной или полной удовлетворенности отдельных потребностей личности.

О возможной перестройке своего отношения указывал их выбор зеленого, реже – красного, желтого и синего цветов. Предпочтение первых двух цветов могло указывать на внутреннюю решимость девочек-подростков справиться с трудностями своего положения.

По сравнению с остальными подгруппами, у половины девочек-подростков с психастеническими чертами показатели компенсации тревоги чаще указывали на возможность перестройки отношения к болезни у девочек-подростков. Половина отдала предпочтение зеленому и красному цветам, затем синему и желтому, что могло отражать потребность в активных действиях и настойчивости в преодолении тех проблем, которые возникали при болезни.

Выводы:

- Повышение уровня тревоги зависит как от преморбидной структуры личности пациенток, так и от характера.
- Высокая интенсивность тревоги является общей характеристикой эмоционального состояния девочек-подростков в основном с лабильным, астеноневротическим, сенситивным и психастеническим типами акцентуации характера.
- Нарушение гармоничных отношений между членами семьи было одной из причин неправильных условий семейного воспитания девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.
- Семья, в которой имеются девочки-подростки с дисплазией соединительной ткани, должна наблюдаться семейным врачом. Он осуществляет

их курацию и на основе генеалогического анамнеза выясняет все проблемы членов семьи, и с врачами смежных специальностей проводит профилактическую работу по предотвращению прогнозируемых признаков соматической и репродуктивной патологии у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

– Применение разработанной нами программы медицинской реабилитации при данной патологии позволяет снизить уровень тревоги девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани, укрепить их эмоциональную устойчивость, что является пусковым моментом для реализации механизмов саногенеза.

4.6. Особенности иммунологического статуса часто болеющих девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уделяет особое внимание проблеме улучшения состояния здоровья детей и подростков. Укрепление здоровья подростков, роль различных при этом факторов определяют одно из ведущих направлений развития социальной политики государства и являются важнейшей стратегической задачей современного здравоохранения.

Доля абсолютно здоровых девочек-подростков не превышает 6–7%. Согласно данным Научного центра охраны здоровья детей и подростков РАМН, гинекологическая патология выявляется у 77,6% школьниц в возрасте до 15 лет, среди 17-ти летних она достигает 90,0%. Расстройства соматического и психического здоровья в сочетании с патологией репродуктивной системы встречаются более чем у половины девочек пубертатного периода.

Дефицит жировой ткани у девочек-подростков может приводить к нарушению менструальной функции, вплоть до развития аменореи. Аменорея, связанная с потерей веса, составляет около 12,0% от всех форм аменорей, а среди девочек-подростков этот показатель увеличивается до 40,0%.

Кроме того, частые и рецидивирующие респираторные заболевания являлись фактором риска формирования нарушений нервно-психического развития детей и подростков – это формирование различных невротических реакций. Помимо этого, установлено, что нервная и иммунная системы имеют ряд общих свойств и функций, взаимно влияют друг на друга как при физиологических, так и при патологических процессах. Так у часто болеющих детей в периоде ремиссии зарегистрировано снижение количества лимфоцитов периферической крови CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD16+, а также IgA на фоне повышения содержания CD22+ лимфоцитов по сравнению с показателями здоровых детей. Концентрация IgG, IgM и IgE в сыворотках крови у часто болеющих детей сохраняется в пределах физиологического уровня.

Развитие аутоиммунного процесса является одной из наиболее частых причин формирования первично-овариальной недостаточности и нарушения репродуктивной функции у женщин. В то же время нейроэндокринные и иммунологические нарушения, являются причиной невынашивания и неблагоприятных исходов беременности у девочек-подростков, однако изучены недостаточно.

Проведенная оценка состояния здоровья у 98 девочек-подростков, из них 42 часто и длительно болеющих, позволила установить, что в периоде ремиссии они имели различные заболевания верхних дыхательных путей: хронический тонзиллит 16 (38,0%) случаев; хронический аденоидит 13 (30,9%); рецидивирующий бронхит 6 (14,2%); хронический фарингит 5 (11,9%); хронический ринит – 2 (5,0%).

Эпидемиологические исследования позволили выявить, что в течение одного года каждая девочка-подросток имела заболевания верхних дыхательных путей $6,0 \pm 1,1$ раза (девочка-подросток, болеющая эпизодически – $2,9 \pm 0,8$). Острые респираторные заболевания у часто болеющих девочек-подростков встречались чаще по сравнению с девочками-подростками, болеющими эпизодически – на их долю приходилось 57,1% от всех случаев против 35,7%.

Старт первого эпизода острой респираторной вирусной инфекции на первом году жизни, особенно во втором полугодии, отмечался у часто болеющих девочек-подростков в 71,4% случаев. Максимальная кратность и длительность эпизодов ОРВИ, а также наличие вторичных очагов инфекции в виде аденоидных вегетаций наблюдалась преимущественно в дошкольном возрасте – 23 (54,7%) – начало посещения детского коллектива.

Рецидивирующие заболевания у девочек-подростков обусловлены основными причинами:

а) экзогенными факторами – низким уровнем материально-бытовых условий жизни (42,8%);

б) временным фактором, в частности, осенне-зимний период (73,8%);

в) ятрогенией – нерациональное использование лекарственных препаратов (14,2%);

г) эндогенными факторами: перинатальная отягощенность регистрировалась в 66,6% случаев; фоновые состояния в раннем периоде жизни в виде гипотрофии (16,7%), рахита (40,4%), раннего искусственного вскармливания (47,6%); наличие проявлений атопического дерматита (35,7%).

У всех часто болеющих девочек-подростков регистрировалась микрополиадения, а также астенический синдром – в 52,3% случаев. Часто болеющие девочки-подростки (59,5%) с хроническим аденоидитом имели разнообразные причины гипертрофии носоглоточной миндалины: неблагоприятные бытовые условия и недостаточное питание в 14,2% случаях; 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%.

Клиническими проявлениями аденоидита были: постоянно выраженное затруднение носового дыхания, гнусавость голоса, неприятный запах изо рта, челюстно-лицевые аномалии. Гемограммы у всех часто болеющих девочек-подростков характеризовались наличием минимальных признаков воспаления (11,9%) или их отсутствием (87,6%).

Хронический тонзиллит, как правило, регистрировался у 38,1% детей школьного возраста и характеризовался в периоде ремиссии наличием субфебрильной температуры, неприятных ощущений в горле и казеозных масс в лакунах миндалин, болезненной пальпации подчелюстных лимфатических узлов. При осмотре ротоглотки небные миндалины гипертрофированные (I–II степень) с рубцовым изменением и уплотнены. При этом отмечалась гиперемия слизистой передних дужек миндалин. Гемограмма характеризовалась лейкоцитозом ($10,3 \pm 1,3$ Г/л), нейтрофильным сдвигом ($62,4 \pm 3,7\%$), моноцитопенией ($5,7 \pm 1,4$), ускорением СОЭ ($18,3 \pm 1,7$ мм\час).

У 35,7% часто болеющих девочек-подростков с аденоидными вегетациями (11,9%), хроническим тонзиллитом (26,1%) при изучении микробиологического пейзажа ротоглотки выявлена патогенная флора: стафилококк – в 19,0% случаев, стрептококк – в 14,2%, пневмококк – в 2,3% и грибы рода *Candida* – 9,5%

Формированию хронического фарингита (7,1%) способствовали: тонзиллит, гнойные воспаления придаточных пазух носа, ринит. Клиническая картина хронического фарингита характеризовалась ощущением инородного тела в горле, умеренными болями при глотании, нередко сухим кашлем, быстрым изменением голоса. При фарингоскопии отмечались: утолщение и разлитая гиперемия слизистой оболочки глотки с наличием вязкого слизистого или слизисто-гнойного секрета, отечность и утолщение язычка и мягкого неба.

Хронический ринит у 5,0% часто болеющих девочек-подростков развился в результате длительного воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды: (повышенная запыленность и загазованность атмосферного воздуха);

наличия хронического воспалительного процесса в придаточных пазухах носа и аденоидов. Клиническими проявлениями заболевания были постоянные носовые выделения, головная боль, снижение обоняния. При риноскопии цвет раковин бледно-розовый, с синюшным оттенком.

Рецидивирующий бронхит у 7,1% часто болеющих девочек-подростков, как правило, развивался после перенесенной ОРВИ или после обострения хронической инфекции (тонзиллита, аденоидита, гайморита). Частота обострений бронхита составляла $4,7 \pm 0,3$ раза в году. Неполная ремиссия рецидивирующего бронхита сопровождалась кратковременным повышением температуры тела ($37,5 \pm 1,2$ °C), выраженной головной болью и катаральными явлениями на фоне мало нарушенного общего состояния, сухим и болезненным кашлем, иногда приступообразного характера, который затем становился влажным с выделением небольшого количества слизи.

При аускультации легких непостоянно определялись изменчивые по локализации разнокалиберные влажные и сухие хрипы, преимущественно на вдохе. В периоде обострения гемограмма характеризовалась легкой степени гипохромной анемией ($105,7 \pm 2,3$ г/л), незначительным лейкоцитозом ($10,6 \pm 1,4$ Г/л), ускорением СОЭ ($16,0 \pm 3,2$ мм/ч). На рентгенограмме легких наблюдались изменения в виде сетчатости и усиления прикорневого бронхососудистого рисунка.

Исследование иммунного статуса у часто болеющих девочек-подростков позволило установить некоторые особенности в различных звеньях иммунитета (92,8%). Анализ клеточного звена иммунитета выявил, в частности, дисбаланс: у данных девочек-подростков наблюдалось снижение содержания в крови на 19,4% Т-лимфоцитов по сравнению с девочками-подростками, болеющих эпизодически. Это нашло отражение в снижении относительного и абсолютного содержания CD3⁺ клеток, что отражает недостаточность в клеточном иммунитете – клеточно-эффекторном звене (Таблица 30).

Таблица 30 – Показатели клеточного иммунитета часто и длительно болеющих девочек–подростков с НМЦ на фоне НДСТ ($M \pm m$)

Показатель (ед. измерения)	Часто болеющие девочки–подростки, n=88	Эпизодически болеющие девочки–подростки, n=30
CD3+% x10/9/л	42,52±0,35 1,63±0,03	53,12±0,52 1,85±0,06
CD4+% x10/9/л	30,75±0,44 1,11±0,03	33,63±0,5 1,17±0,02
CD8+% x10/9/л	10,45±0,16 0,34±0,09	16,91±0,61 0,57±0,11
CD4+/CD8+	2,94±0,06	2,02±0,12
CD16+% x10/9/л	22,86±0,23 0,85±0,03	18,69±0,45 0,69±0,02

Примечание – Достоверность различия между группами °- $p < 0,05$, °°- $p > 0,05$

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 не достоверным снижением абсолютного числа CD4+ клеток ($p > 0,05$). Кроме этого отмечено недостоверное снижение абсолютного числа CD8+ клеток (лимфоцитов), что может способствовать преобладанию стимулирующего влияния CD4+ клеток, в том числе и на В-лимфоциты. Что касается CD16+-лимфоцитов (NK-клеток), клеток-эффекторов, которые ответственные и за противовирусный иммунитет, их уровень 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. Это согласуется с данными литературы, которые свидетельствуют о том, что активное течение инфекционного процесса характеризуется повышением количества

CD16⁺ клеток, а также кроме снижения количества CD8⁺ лимфоцитов, сопровождается увеличением индекса иммунорегуляции CD4/CD8 и, как правило, проявляется при увеличенной активности процесса. Увеличение индекса иммунорегуляции у часто и длительно болеющих девочек-подростков следует расценить как состояние гиперактивности.

Показатели особенностей гуморального иммунитета часто и длительно болеющих девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ представлены в Таблице 31.

Таблица 31 – Особенности гуморального иммунитета часто и длительно болеющих девочек–подростков с НМЦ на фоне НДСТ (M±m)

Типы иммуноглобулинов	Часто болеющие девочки-подростки n=88	Эпизодически болеющие девочки-подростки n=30
IgA (г/л)	1,18±0,09°	1,43±0,09
IgM (г/л)	0,95±0,03°	1,27±0,06
IgG (г/л)	7,98±0,19	8,87±0,15
IgE (Ед\мл.)	143,16±6,24	43,81±3,58

Примечание – Достоверность различия между группами °– $p < 0,05$, °°– $p > 0,05$.

У часто и длительно болеющих девочек-подростков наблюдались низкие уровни сывороточных IgA, IgM (1,18±0,09 г/л и 0,95±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 ($p > 0,05$), что вероятно, можно объяснить переходом IgG из сыворотки крови в секрет дыхательных путей в связи с повышенной проницаемостью мембранных структур под влиянием воспаления.

При этом широкий интерес для исследователей представляет изучение иммунного статуса у пациентов с НДСТ. В частности, внимание уделяется цитокиновому статусу, так как цитокины, являясь межклеточными регуляторами иммунных реакций, участвуют и в регуляции синтеза коллагена, генетически

детерминированный дефект которого ассоциирован с диспластическими проявлениями. В ряде работ исследованы уровни про- и противовоспалительных цитокинов при различных проявлениях дисплазии соединительной ткани, но работ по изучению цитокинового профиля среди девочек-подростков с НДСТ в литературе нами обнаружены не были (Таблица 32, Таблица 33, Рисунок 27).

Таблица 32 – Содержание цитокинов в сыворотке крови девочек-подростков

Цитокины, пг/мл	Девочки-подростки с НМЦ и НДСТ (N = 176)					Здоровые девочки-подростки (N = 40)				
	Me	Q ₁	Q ₃	M	m	Me	Q ₁	Q ₃	M	m
IL-1-β	2,15	1,40	2,85	2,23	1,75	1,90	1,55	2,50	1,98	1,24
IL-4	1,95	1,30	2,65	2,04	1,57	1,85	1,10	2,55	1,94	1,64
IL-6	1,60	1,40	1,85	1,63	0,71	1,05	0,40	1,55	1,03	1,23
IL-10	3,10	2,10	4,25	3,11	2,34	2,30	2,00	3,75	2,49	2,34
IL-17A	1,90	1,10	2,80	2,01	1,96	1,45	0,80	2,35	1,50	1,65
TNF-α	0,10	0,04	0,30	0,14	0,23	0,10	0,05	0,35	0,17	0,32

Примечание – Me – медиана, Q₁ – первая квартиль, Q₃ – третья квартиль, M – среднее значение, m – погрешность среднего с уровнем значимости $p = 0,05$.

Таблица 33 – Различия по содержанию цитокинов в сыворотке крови девочек-подростков здоровых и больных с НМЦ и НДСТ

Цитокины, пг/мл	Значения медианы и квартилей Q ₁ ; Me; Q ₃ среди девочек-подростков		Вероятность принадлежности групп к одной генеральной совокупности	
			Непараметрический критерий Манна-Уитни	Параметрический критерий Стьюдента
	здоровых (N = 40)	с НМЦ и НДСТ (N = 176)		
IL-1-β	1,55; 1,90; 2,50	1,40; 2,15; 2,85	$p > 0,05$	4,2E-02
IL-4	1,10; 1,85; 2,55	1,30; 1,95; 2,65	$p > 0,05$	4,8E-01
IL-6	0,60; 1,05; 1,35	1,40; 1,60; 1,85	$p > 0,05$	5,7E-07
IL-10	2,00; 2,30; 3,75	2,10; 3,10; 4,25	$p > 0,05$	4,2E-03
IL-17A	0,80; 1,45; 2,35	1,10; 1,90; 2,80	$p > 0,05$	1,4E-03
TNF-α	0,05; 0,10; 0,35	0,04; 0,10; 0,30	$p > 0,05$	1,8E-01

Примечание – Если $p > 0,05$, то принято считать, что выборки относятся к двум разным совокупностям.

Доверительный интервал результатов отдельных измерений m даётся с уровнем значимости $p=0,05$. Для нормального распределения при $N=176$ дисперсия скоса $D(A) = \frac{6(N-1)}{(N+1)(N+3)} = 0,033$, дисперсия эксцесса $D(E) = \frac{24(N-2)(N-3)N}{(N-1)^2(N+3)(N+5)} = 0,128$.

Все распределения для сборной группы больных (основной+сравнения) можно рассматривать как нормальные, так как для всех факторов $|A| < 3\sqrt{D(A)} = 0,546$ и $|E| < 3\sqrt{D(E)} = 1,790$.

Для нормального распределения при $N=40$ дисперсия скоса $D(A) = \frac{6(N-1)}{(N+1)(N+3)} = 0,133$, дисперсия эксцесса $D(E) = \frac{24(N-2)(N-3)N}{(N-1)^2(N+3)(N+5)} = 0,459$.

Все распределения для контрольной группы можно рассматривать как нормальные, так как для всех факторов $|A| < 3\sqrt{D(A)} = 1,093$ и $|E| < 3\sqrt{D(E)} = 3,386$.

Однако границы доверительного интервала в некоторых случаях заходят в область отрицательных значений, что заставляет с некоторым сомнением смотреть на применимость для статистического анализа параметрических методов. Поэтому выполнены расчёты как параметрическими, так и непараметрическими методами (Таблица 34, Таблица 35).

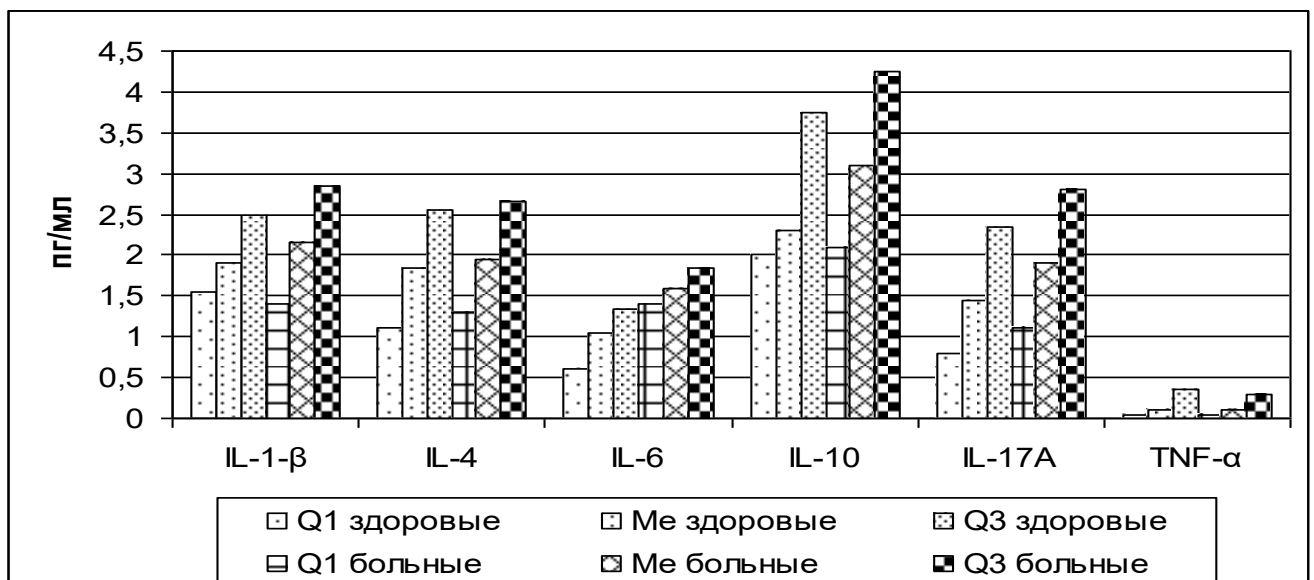
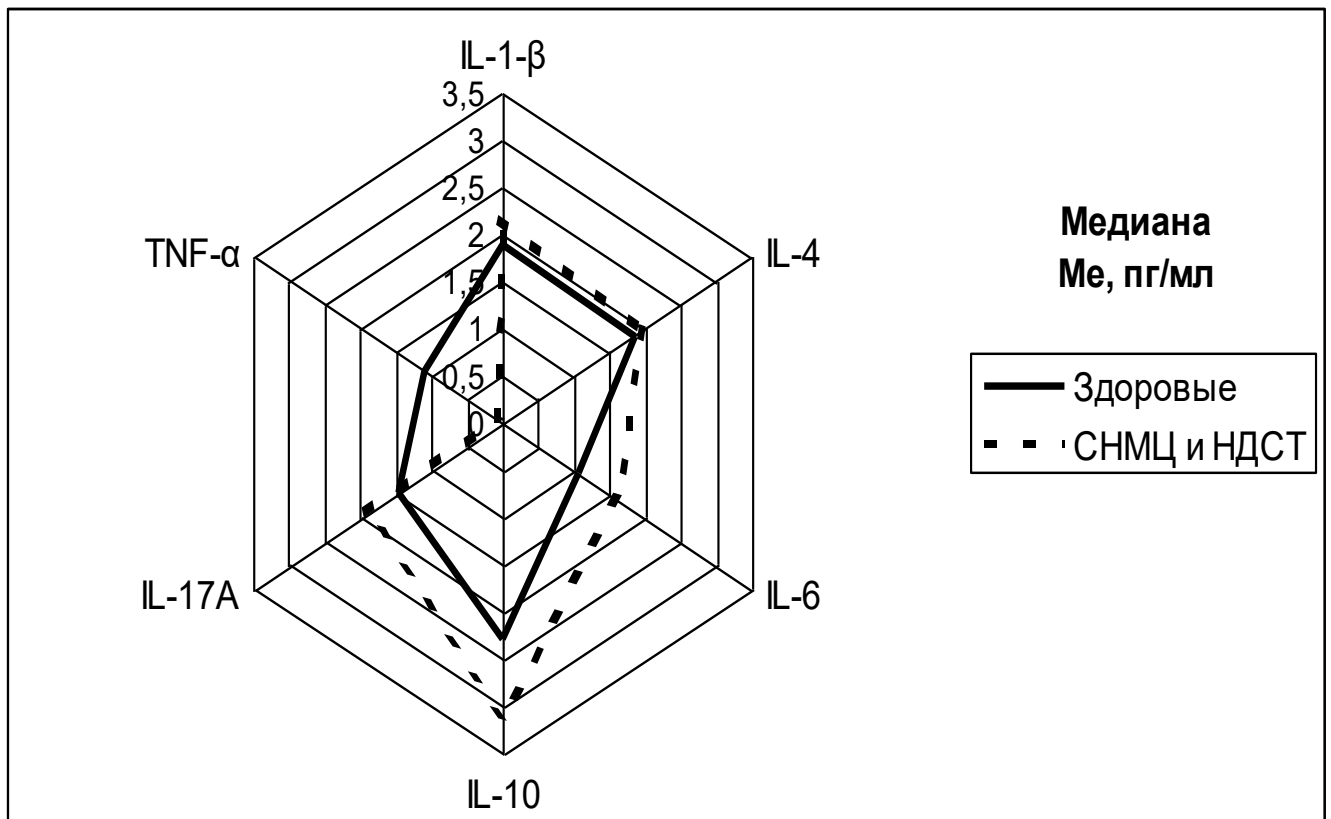


Рисунок 27 – Содержание цитокинов в сыворотке крови девочек-подростков.**Рисунок 28 – Медиана содержания цитокинов в сыворотке крови девочек-подростков**

Анализ уровней изученных цитокинов в сыворотке крови обследованных девочек-подростков (Таблица 32, Рисунок 28) показал статистически значимое повышение концентрации IL-6 ($p < 0,05$) в группе сравнения. Наряду с этим не было установлено различий между группами девочек-подростков по сывороточным показателям IL-1 β , -4, -10, -17A и TNF- α ($P < 0,05$) (Таблица 32, Таблица 33).

IL-6 – провоспалительный цитокин широкого действия. Он также служит прототипическим фактором семейства цитокинов, включающего, кроме собственного IL-6, онкостатин М (OSM), лейкоингибирующий фактор (LIF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), кардиотропин-1 (СТ-1), а также IL-11 и IL-31. Молекулярная масса IL-6 – 21 кДа. IL-6 вырабатывают моноциты и

макрофаги, эндотелиальные, эпителиальные, глиальные, гладкомышечные клетки, фибробласты, Т-лимфоциты типа Th2, а также многие опухолевые клетки. Выработка IL-6 миелоидными клетками индуцируется при взаимодействии их TLR с микроорганизмами и их продуктами, а также под влиянием IL-1 и TNF α . При этом в течение 2 ч содержание IL-6 в плазме крови возрастает в 1000 раз.

IL-6 участвует в индукции практически всего комплекса местных проявлений воспаления. Он влияет на миграцию фагоцитов, усиливая выработку СС-хемокинов, привлекающих моноциты и лимфоциты, и ослабляя продукции СХС-хемокинов, привлекающих нейтрофилы.

Провоспалительные эффекты IL-6 выражены слабее, чем у IL-1 и TNF α , в противоположность которым он не усиливает, а угнетает выработку провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF α и IL-6) и хемокинов клетками, вовлеченными в воспалительный процесс. Таким образом, IL-6 сочетает свойства про- и противовоспалительных цитокинов и участвует не только в развитии, но и в ограничении воспалительной реакции.

Выполненные исследования позволили установить изменения уровней отдельных цитокинов при НДСТ. Установлено, что наличие НДСТ у девочек-подростков с НМЦ сочетается с увеличением сывороточной концентрации провоспалительного цитокина IL-6 ($p < 0,05$).

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о роли иммунной системы в развитии НДСТ. Так, ряд авторов указывает на наличие повышенных концентрации отдельных провоспалительных цитокинов при НДСТ на примере пролапса митрального клапана.

Известно, что IL-6, являясь провоспалительным цитокином, продуцируется различными клетками, в том числе фибробластами, макрофагами, оказывая системный эффект. Увеличение уровня IL-6 при НДСТ может свидетельствовать о наличии у данных пациентов компенсаторной реакции, направленной на стимуляцию синтеза коллагена и ускорение созревания фибробластов, в определенной мере способствуя предупреждению развития выраженных диспластических изменений и осложнений.

Таблица 34 – Корреляционная матрица содержания цитокинов в сыворотке крови девочек-подростков с НМЦ и НДСТ, рассчитанная с использованием параметрического метода Пирсона

Цитокины	IL-1-β	IL-4	IL-6	IL-10	IL-17A	TNF-α
IL-1-β	1	0,97	0,92	0,97	0,98	0,93
IL-4	0,97	1	0,93	0,95	0,98	0,96
IL-6	0,92	0,93	1	0,94	0,97	0,79
IL-10	0,97	0,95	0,94	1	0,98	0,92
IL-17A	0,98	0,98	0,97	0,98	1	0,92
TNF-α	0,93	0,96	0,79	0,92	0,92	1

Примечание – При значениях коэффициента корреляции меньше 0,3 корреляционная связь считается слабой, от 0,3 до 0,5 – умеренной, от 0,5 до 0,7 – заметной, от 0,7 до 0,9 – высокой, больше 0,9 – **весьма высокой**.

Таблица 35 – Корреляционная матрица содержания цитокинов в сыворотке крови девочек-подростков с НМЦ и НДСТ, рассчитанная с использованием непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена.

Цитокины	IL-1-β	IL-4	IL-6	IL-10	IL-17	TNF-α
IL-1-β	1	0,94	0,89	0,94	0,94	0,91
IL-4	0,94	1	0,94	1,00	1,00	0,91
IL-6	0,89	0,94	1	0,94	0,94	0,77
IL-10	0,94	1,00	0,94	1	1,00	0,91
IL-17A	0,94	1,00	0,94	1,00	1	0,91
TNF-α	0,91	0,91	0,77	0,91	0,91	1

Примечания:

1. Для всех значений уровень значимости $p = 0,05$.
2. При значениях коэффициента корреляции меньше 0,3 корреляционная связь считается слабой, от 0,3 до 0,5 – умеренной, от 0,5 до 0,7 – заметной, от 0,7 до 0,9 – высокой, больше 0,9 – **весьма высокой**.

При изучении корреляционной матрицы содержания цитокинов в сыворотке крови девочек-подростков с использованием параметрического метода Пирсона коэффициент корреляции был более 0,9, что говорило о её весьма высокой корреляции. IL-1-β как и все остальные изучаемые показатели имели между собой

высокий коэффициент корреляции (Таблица 34). Такой же коэффициент корреляции (0,9) в изучаемых цитокинах был при изучении корреляционной матрицы содержания цитокинов в сыворотке крови девочек-подростков с НМЦ и НДСТ, рассчитанный с использованием непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена (Таблица 35).

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что при недифференцированной дисплазии соединительной ткани с нарушением менструального цикла у девочек-подростков увеличена концентрация в сыворотке крови провоспалительного цитокина IL-6 ($p < 0,05$). В то же время, нами не были обнаружены изменения уровней IL-1 β , -4, -10, -17A и TNF- α ($p < 0,05$) у данной категории обследованных в сравнении с результатами, полученными у условно здоровых девочек-подростков аналогичного возраста (Таблица 33). Полученные данные отражают особенности иммунной регуляции, в частности, цитокинового статуса, при НДСТ с НМЦ у девочек-подростков и могут быть использованы для разработки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

У часто и длительно болеющих девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ отмечаются адаптивные расстройства и расстройства эмоционально-волевой сферы. Психодиагностический метод предусматривал обследование девочек-подростков с использованием личностного опросника Айзенка (подростковый вариант); шкалы школьной тревожности (МДЛТУ); опросника страхов Захарова; метода цветовых выборов Люшера. Эти методики позволили изучить особенности эмоционально-волевой сферы, выявить наличие внутренних конфликтов, агрессии и страхов, определить уровень эмоционального стресса, тревоги, астении, депрессии.

В соответствии с предъявляемыми жалобами психодиагностическое обследование также направлялось на изучение когнитивно-познавательной сферы и выявление уровня интеллекта. Использовались методики для изучения памяти, внимания и мышления: запоминание 10 слов, запоминание фигур, проба на

ассоциативную память, таблицы Шульте, «Обобщение понятий». Для измерения уровня интеллекта использовали тест Векслера.

Завершающим этапом являлось проведение индивидуальной и групповой психотерапевтической и психокоррекционной работы с девочками-подростками с НМЦ для снятия эмоциональной напряженности, приобретения уверенности в себе, повышения самооценки, снятия психологических барьеров, мешающих полноценному самовыражению.

В методах психологической помощи данному контингенту больных является перспективным использование личностно-ориентированных методик и методов нравственно-ценностной регуляции.

Экзистенциальное консультирование сочеталось с социально-психологическим тренингом. Тренинг предоставлял возможность достигнуть различных личностных эффектов (их можно свести к трем типам: диагностические, коррекционные, психотерапевтические), но основным и главным эффектом социально-психологического тренинга является личностное развитие участника, которое продолжается и после завершения тренинга.

Во время пребывания девочек-подростков на санаторно-курортном этапе лечения возможны проявления дисфункциональных психоэмоциональных реакций, которые нередко способствуют нарушению общего самочувствия, развитию тревожного состояния и эмоциональной неустойчивости.

Поэтому для уменьшения негативных проявлений эмоционально-поведенческих реакций, предупреждения неблагоприятных изменений в состоянии организма осуществлялась психоэмоциональная разгрузка, рекомендованная психологом.

При первичном опросе значительная часть девочек-подростков с НМЦ (46,2%) имели жалобы на утомляемость, эмоциональную лабильность, общую слабость, метеочувствительность, нарушение сна, повышенную потливость, чувство нехватки воздуха, что дало основание заподозрить у них вегетативную дисфункцию.

Для девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ и без фонового заболевания были характерны адаптивные расстройства в виде вегетативных нарушений, проявляющихся непосредственно после физического и психического напряжения: тахикардия (62,2% и 22,2%), гипертония (35,5% и 8,8%), головокружения (42,2% и 17,1%), ощущение тяжести в голове (6,5% и 5,7%) соответственно.

Таким образом, комплекс медико-психологической характеристики девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ в исходном состоянии позволил распределить их на три группы:

- 1) прогностически благополучную (не имеют патологических клинко-лабораторных, вегетативных, психоэмоциональных отклонений);
- 2) повышенного риска (определяются отклонения со стороны клинко-лабораторных показателей и психоэмоционального статуса – наличие синдрома психовегетативного напряжения);
- 3) динамического наблюдения (отклонения указанных показателей, имеющие пограничный характер).

Необходимо оценивать последнюю как группу повышенного риска и проводить реабилитацию с использованием санитарно-курортного лечения. Оценка непосредственного эффекта пребывания на курорте осуществлялась с учетом динамики клинко-психологических показателей.

Под влияние проведенного курса санаторно-курортной реабилитации у девочек-подростков значительное улучшение здоровья отмечалось у 8,7% детей, улучшение – у 77,6%, без перемен – у 13,7%.

У всех девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ отмечалась положительная динамика показателей вегетативных и психоэмоциональных нарушений. Для девочек с НМЦ на фоне НДСТ характерны более выраженные вегетативные нарушения (тахикардия, головокружение) и изменения, происходящие на психоэмоциональном уровне, ведущими среди которых были астения и тревожность. У всех часто болеющих девочек-подростков с НМЦ эти показатели снизились по сравнению с исходным уровнем в 3,0 раза.

Следовательно, психологические характеристики данного контингента детей в большинстве случаев указывают на высокий уровень невротизации и дезадаптации, тревожности и астенических проявлений. В системе комплексной медико-психологической реабилитации психотерапия должна являться составной частью лечения и профилактики невротической симптоматики у часто болеющих девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.

Учет особенностей личности данного контингента девочек-подростков позволит более эффективно решать вопросы их реабилитации в санаторно-курортных условиях. Комплексная медицинская санаторно-курортная реабилитация позволит сохранить репродуктивный потенциал, соматическое и психическое здоровье.

Выводы:

– У часто и длительно болеющих девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ наблюдается предрасположенность к формированию хронических очагов инфекции в организме.

– Для девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани характерны затяжные, хронические либо часто рецидивирующие заболевания инфекционного генеза, торпидные к традиционной терапии (респираторные инфекции, герпетические инфекции).

– Девочки-подростки с недифференцированной дисплазией соединительной ткани более склонны к возникновению аллергических и аутоиммунных реакций. Всё это синдром иммунологических нарушений.

– Представленные данные о наличии иммунного дисбаланса у часто и длительно болеющих девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани подтверждают не только актуальность проведенных исследований, но и требуют необходимость проведения иммунокоррекции.

– Разработка программы профилактической иммунокоррекции патогенетически обоснованна и имеет достоверные преимущества перед современными стандартными методами.

– Девочки-подростки с НМЦ на фоне НДСТ являются группой повышенного риска по формированию хронических очагов инфекции, а также адаптивных расстройств и эмоционально-волевой сферы.

– Под влиянием проведенной санаторно-курортной реабилитации, включающей комплекс медикаментозных и физиотерапевтических средств, у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ отмечалось полное восстановление здоровья (8,7%); значительное улучшение (77,6%) и осталось без перемен (13,7%).

– Психологическая реабилитация девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ способствовала уменьшению в 3–4 раза показателей вегетативных нарушений, в 3,0 раза – уровня тревожности и астенических проявлений по сравнению с исходным уровнем.

– Проведенные в рамках санаторно-курортного лечения психотерапевтические и психокоррекционные мероприятия позволили работать с личностью одновременно в двух аспектах: как с субъектом межличностных отношений и как с индивидуальностью, акцентируясь на происходящих изменениях.

– Психологический подход к здоровью по своему теоретическому содержанию и направленности эмпирических исследований наиболее адекватен саноцентрической парадигме современной медицины, приходящей на смену патоцентрической. Эффективность деятельности психологов и психотерапевтов в сфере общественного здоровья, осуществляемой в санаторно-курортных условиях, на наш взгляд, обусловлена релевантностью содержания и методов реализации профилактических программ культурным особенностям целевой группы.

4.7. Патогенез нарушений менструального цикла у девочек-подростков на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Проведенные исследования позволили составить клинический «портрет» современной девочки-подростка. На одну девочку-подростка в среднем приходится 1,5 заболеваний. При этом астенический тип телосложения, дефицит массы тела отмечен у 38,0%, выпадение зубов, кариес был у 56,8%, сколиоз, кифоз, кифосколиоз – у 67,4%, воронкообразная грудная клетка – у 33,7%, хронический гастрит, дуоденит, панкреатит, холецистит у 34,8%. В основной группе (92) приходилось 204 больших признаков НДСТ, в контрольной – 12, это в основном плоскостопие (7,5%), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (12,5%).

Важно отметить, что высокая подростковая заболеваемость обусловлена заболеваниями легкой степени и состояниями на стадии функциональных отклонений, в то время как удельный вес тяжелых заболеваний и состояний, безусловно, снижается. Установлено, что нарушения менструальной функции у девочек-подростков занимает ведущее место. В структуре нарушения первое место занимает гипоменструальный синдром, далее маточные кровотечения пубертатного периода. Высокая соматическая заболеваемость девочек-подростков не может не отразиться на становлении менструальной функции, которая является важнейшим критерием благополучия репродуктивного здоровья.

К лечению заболеваний органов репродуктивной системы у девочек-подростков необходимо подходить с позиции «соединительнотканной болезни». В основу предлагаемого лечебно-диагностического комплекса положена концепция, которая предполагает, что семья, в которой имеются девочки-подростки с дисплазией соединительной ткани, должна наблюдаться семейным врачом, осуществлять курацию и на основе генеалогического анамнеза выяснять все проблемы членов семьи, проводить профилактическую работу. Задачей семейного врача является обучение пациента, направленное на коррекцию и

предотвращение дальнейшего прогрессирования имеющихся проявлений заболевания.

Анализ особенностей анамнеза, частоты и структуры НМЦ у девочек-подростков на фоне НДСТ в сравнении с условно здоровыми девочками-подростками позволил выделить наиболее значимые факторы риска развития НМЦ у этой группы девочек-подростков. Наиболее распространенные фенотипические признаки, сочетавшиеся с НМЦ у девочек-подростков с НДСТ, использовали для решения уравнений дискриминантных функций, на основании которых был разработан способ прогнозирования НМЦ у этой группы пациенток.

При изучении анамнеза обращали внимание на перинатальный анамнез, особенности течения беременности у матерей (36,33% – I беременность, 63,64% – повторная). У 38,04% матерей был дефицит массы тела, у 67,39% – сколиоз – диагностирована НДСТ. Инфекционный анамнез был у всех обследованных девочек-подростков, первое место занимали ОРВИ.

НМЦ у девочек-подростков с НДСТ характеризуется высокой частотой нарушений влагалищного биотопа уже в пубертатном возрасте. Обусловлено это тем, что под влиянием эстрогенов в клетках вагинального эпителия накапливается гликоген и происходит формирование так называемого эстрогенстимулированного эпителия с увеличением на поверхности рецепторных участков для адгезии лактобактерий, которые в свою очередь стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, образование интерферонов и секреторных иммуноглобулинов. Обладая высокой адгезивной способностью к эпителиоцитам, лактобактерии препятствуют адгезии болезнетворных микроорганизмов и являются важным фактором защиты и благополучия вагинального биотопа. Недостаточная фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов приводит к нарушению механизмов локальной защиты в репродуктивных органах и увеличению частоты инфицирования пациенток с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани.

Установлена отрицательная корреляция между возрастом становления менструальной функции и содержанием минеральной плотности кости ($p < 0,05$), что подтверждает потенциальную роль половых гормонов в процессе минерализации кости у девочек. Возраст становления пубертата в свою очередь достоверно коррелирует с параметрами физического развития (рост, вес), уровнем физической нагрузки. Получена статистически значимая связь между уровнем ФСГ и показателями минеральной плотности костной ткани.

Для изучения минеральной плотности кости применялась денситометрия. Индекс плотности костной ткани у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ был ниже, чем в контрольной группе, а у девочек-подростков с отягощенным генеалогическим анамнезом было выявлено повышенное содержание щелочной фосфатазы.

В этиологии НМЦ на фоне НДСТ наряду с хроническими, острыми инфекциями, вирусными заболеваниями, гиповитаминозом, патологией антенатального периода развития, конституциональными особенностями определенное значение имеют психические травмы и перегрузки. Нарушение гармоничности в семейных отношениях сопровождаются неправильным подходом родителей в воспитании детей. Пациентки с НДСТ формируют группу повышенного психологического характера, характеризующуюся снижением субъективной оценки собственных возможностей, уровнем претензий, эмоциональной устойчивости и работоспособности, повышенным уровнем тревожности, ранимостью, депрессивностью, конформизмом. Высокая интенсивность тревоги является общей характеристикой эмоционального состояния девочек-подростков в основном с лабильным, астеноневротическим, сенситивным и психастеническим типами акцентуации характера. Повышение уровня тревожности у значительной части обследованных девочек-подростков с лабильными, астеноневротическими, сенситивными и психастеническими чертами характера с высокой степенью вероятности коррелировало с типом эмоционального отношения к своему состоянию – гипернозогностическим вариантом.

Ионы магния входят в состав основного вещества соединительной ткани и участвуют в регуляции ее метаболизма, активируя ферменты окислительного фосфорилирования в митохондриях, щелочную фосфатазу, участвующую в синтезе коллагена I типа, полимеразы рибоксинуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислоты. В условиях магниевой недостаточности способность фибробластов продуцировать коллаген нарушается. При НДСТ нарушается коллагенообразование так как имеется дефицит магния, а фибробласты в условиях такого дисбаланса магния теряют способность эффективно продуцировать коллагеновые волокна.

Магний замещает кальций в структурах прокоагуляционных белков, снижая их активность, оказывает антикоагулянтный эффект, уменьшает агрегацию тромбоцитов через ускорение протеолиза фактора Виллебранда, приводя к гипокоагуляции, снижает уровень тромбксана A₂, тем самым уменьшая поверхность тромба. Кроме того, ион магния необходим для нормальной работы витаминов группы B, так как служит кофактором при образовании тиаминпирофосфата, который должен накопиться в организме, прежде чем начнется реализация эффекта витаминов этой группы. Пиридоксин, фолиевая кислота и цианокобаламин, являясь синергистами, способствуют процессам метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты, участвуют в обезвреживании гомоцистеина, а также важны для роста клеток. Отклонения в процессе метаболизма метионина при недостаточном содержании магния приводят к накоплению гомоцистеина в организме пациенток с наследственными нарушениями соединительной ткани.

Сниженные показатели Mg в крови девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ подтвердили роль мезенхимальной дисплазии в развитии у них НМЦ на фоне НДСТ.

У обследованных пациенток младшей возрастной группы 11–13 лет с НМЦ на фоне НДСТ отмечалось повышение ФСГ и снижение ЛГ. НДСТ не является нозологической единицей, а представляет собой генетически обусловленный,

онтогенетический системный прогрессивный процесс, который формирует структурно-функциональные изменения тканей и органов.

Среди нарушений менструального цикла ведущее место занимает дисменорея, гипоменструальный синдром, аменорея. Метаболические и гормональные изменения обуславливают расстройства менструальной функции и усугубляют течение НДСТ, характерной для этой группы является выраженная гипоестрогения, но в пределах референтных значений.

Проведенными исследованиями установлено, что при недифференцированной дисплазии соединительной ткани с нарушением менструального цикла у девочек-подростков имеет место положительная корреляция уровней IL-6 с концентрациями OPG и RANKL. У этой группы НМЦ на фоне НДСТ сочеталось с достоверным ($p < 0,05$) увеличением сывороточной концентрации фактора активации остеокластов RANKL на фоне тенденции ($p < 0,1$) к увеличению уровня остеокласт ингибирующего фактора OPG. При этом в этой группе зарегистрировано достоверное повышение ($p < 0,05$) удельного веса девочек-подростков с более высокими концентрациями как RANKL, так и OPG. В свою очередь концентрация RANKL положительно коррелировала с концентрацией OPG. Наряду с этим, не было установлено достоверной корреляции между сывороточными показателями IL-1 β , -4, -10, -17A и TNF- α ($p > 0,05$) как между собой, так и с уровнями IL-6, OPG и RANKL. Полученные данные отражают механизмы цитокиновой дисрегуляции метаболизма и ремоделирования соединительной ткани при НДСТ с НМЦ у девочек-подростков и могут быть использованы для разработки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

Подростки с НДСТ относятся к группе риска по нарушению становления репродуктивной системы. Наиболее распространенной проблемой является нарушение менструальной функции.

Следует отметить, что в ряде работ изучаются особенности иммунной регуляции при НДСТ. Среди прочего, отдельные авторы уделяют внимание уровню различных цитокинов, которые, являясь межклеточными регуляторами

иммунных реакции, участвуют в координации синтеза коллагена, при генетически детерминированном дефекте которого имеют место диспластические проявления. Следует отметить, что в регуляции метаболизма соединительной ткани важную роль играют молекулы семейства фактора некроза опухоли: лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL) – ключевой фактор дифференцировки и активации остеокластов; а также остеопротегерин (OPG), также известный как остеокластингибирующий фактор, связывающий RANKL. При этом работы по изучению особенностей синтеза данных цитокинов среди девочек-подростков с НДСТ в литературе нами обнаружены не были.

Патогенез НМЦ у девочек-подростков на фоне НДСТ схематически изображен на Рисунке 29.

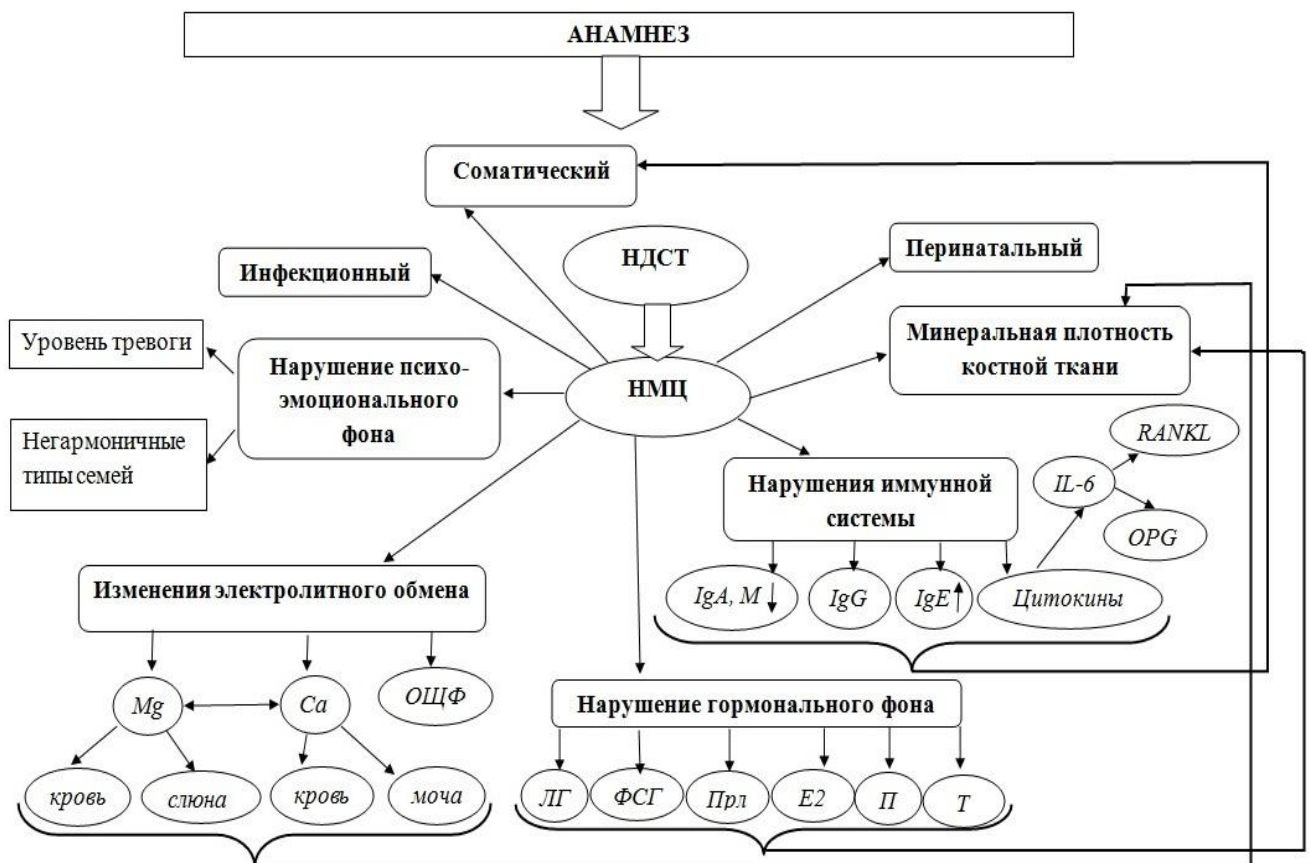


Рисунок 29 – Патогенез нарушения менструального цикла у девочек-подростков на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗРАБОТАННОГО ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

5.1. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий для девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Одной из главных задач данного исследования была разработка лечебно-профилактических мероприятий для девушек-подростков с нарушением менструального цикла и НДСТ. Пациентки, были разделены на группы: основную – в которую вошли девушки-подростки, получившие предложенные лечебно-профилактические мероприятия, и группу сравнения в которую вошли девушки-подростки, получившие общепринятую схему.

Предложенная нами тактика лечебно-профилактических мероприятий для девочек-подростков основной группы направлена на нормализацию менструального цикла.

После установления диагноза девочкам-подросткам основной группы были даны следующие рекомендации:

1. Диетотерапия (патологический коллаген распадается мгновенно, поэтому необходимо употреблять много белковой пищи: мясо, рыбу, морепродукты, продукты с витамином С, Е, обогащенные кальцием.

2. Образ жизни:

2.1. Режим труда и отдыха.

2.2. Сон 8–9 часов в сутки.

2.3. Физическая активность (занятия спортом, водные процедуры, ЛФК при нарушениях осанки, сколиозах и плоскостопии).

3. Физиотерапия.

4. Психотерапия

5. Медикаментозная терапия.

Учитывая, что обследованные пациентки были ученицами школ, училищ, техникумов, труд которых связан с умственным напряжением и незначительным напряжением мышечной системы, особенное внимание мы обращали на их питание. При составлении рациона питания учитывалась потребность организма в энергии для того, чтобы избежать патологического как увеличения массы тела, то есть ожирение, так и ее дефицита. В рацион включались продукты, которые содержат витамины, полиненасыщенные жирные кислоты и токоферол растительных масел. Вместо сахара рекомендовали принимать мед – 2 чайные ложки в день.

Растительные препараты содержат витамины в оптимальных качественных и количественных отношениях, при их приеме исключается возможность передозировки и побочных эффектов. Токоферол и растительные масла содержат огромное количество жирных кислот, которые не синтезируются в организме человека, имеют бактерицидные свойства по отношению к патогенной флоре кишечника, легко всасываются, быстро выводятся из организма.

В качестве адаптогена использовали апилак – сухое вещество нативного пчелиного маточного молочка (секрет алотрофичных желез рабочих пчел), который является биогенным препаратом, который имеет влияние на тканевый обмен. Его назначали по 0,01 мг 3 раза на день на протяжении 15 дней.

Относительно повышения умственной и физической работоспособности – назначали настойку лимонника или женьшеня, или экстракт ливзеи жидкий по 20 капель в первой половине дня до еды на протяжении 10 дней. Указанные настойки стимулируют сердечно-сосудистую систему, при умственной и физической усталости повышают работоспособность. Плоды лимонника китайского содержат эфирные масла, органические кислоты, углеводы, благодаря чему, препарат возбуждает ЦНС, повышает позитивные условные рефлексы, стимулирует деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем, повышает работоспособность при умственном и физическом переутомлении. Корень

женьшеня имеет тонизирующей и стимулирующее влияние на деятельность центров головного мозга, стимулирует гонадотропное действие, благодаря присутствию гинзенина регулирует обмен углеводов, повышает синтез гликогена.

В качестве общетонизирующего средства рекомендуется ливзея, а корень розеолы, благодаря фенольным гликозидам и органическим кислотам, имеет адаптогенные свойства, активизирует кислотно-основной обмен в организме. Сапорал, благодаря гликозиду сапонину, тонизирует, стимулирует работу сердца, дает общеукрепляющий эффект.

Также профилактические меры содержали витаминотерапию, которая включала сбор натуральных компонентов, которые являются источником витаминов и минеральных солей, в частности: шиповника плоды – 30 г, смородины черной ягоды – 10 г, крапивы листьев – 30 г, моркови корень – 10 г. Одну столовую ложку смеси залить 200 мл кипятка и пить как чай в осенне-зимние месяцы.

Плоды шиповника, черной смородины, листьев крапивы содержат дубильные вещества – таниды, алкалоиды, каротины, которые имеют противовоспалительные, бактерицидные, мочегонные и кровоостанавливающие свойства, кроме того, крапива усиливает сокращение мускулатуры матки.

Разработанные профилактические меры назначали дважды в год до наступления менархе.

Учитывая, что девочки имеют соматические заболевания, также необходимо обращать внимание на лечение существующих у них заболеваний, которое проводится педиатром и сопутствующими специалистами.

Для создания индивидуального менструального цикла назначали фолиевую, глутаминовую кислоты и витамин Е. Глутаминовая кислота является нейромедиаторной аминокислотой, одним из важнейших представителей класса «возбуждающих аминокислот», которые приводят к возбуждению нейронов.

Основные функции глутаминовой кислоты в организме следующие:

1. Интеграция обмена аминокислот, что можно заменить.
2. Обезвреживание аммиака.

3. Биосинтез углеводов.
4. Участие в синтезе нуклеиновых кислот. Из глутаминовой кислоты в печени синтезируются пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды, которые потом участвуют в построении молекул ДНК и РНК.
5. Участие в синтезе фолиевой кислоты. Фолиевая кислота (витамин В₉) – это птероилглутаминовая кислота, которая синтезируется именно из глутамина.
6. Окисление в мозговой ткани с выходом энергии, которая скапливается в виде АТФ.
7. Нейромедиаторная функция. Глутаминовая кислота выполняет роль нейромедиатора, который передает сигналы возбуждения в спинном мозге и в некоторых участках головного мозга.
8. Превращение в γ -аминомасляную кислоту – это основной нейромедиатор, который вызывает в головном мозге состояние торможения.
9. Участие в синтезе ц-АМФ (циклического аденозинмонофосфата) – основного посредника гормональных и нейромедиаторных сигналов.
10. Участие в синтезе циклического гуанидинмонофосфата (ц-ГМФ) – который также является посредником гормональных и нейромедиаторных сигналов. Именно он повышает чувствительность мышц к ацетилхолину – медиатору, который передает возбуждение от нерва к мышцам.
11. Участие в синтезе ферментов, которые осуществляют окислительно-восстановительные реакции.
12. Способность повышать проницаемость мышечных клеток для ионов калия.

Фолиевая кислота (витамин В₉) является птероилглутаминовой кислотой, которая синтезируется из глутамина. Она не действует изолированно, а обнаруживает свою витаминную активность лишь в сочетании с витамином В₁₂ (цианокобаламином).

Основное действие фолиевой кислоты – анаболическое, она значительно улучшает белковый обмен, активизируя работу аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований, а также холина. Без фолиевой кислоты невозможно

размножение клеток, вместе с витамином В₁₂ она находится в хромосомах и регулирует их деление. Фолиевая кислота активизирует кроветворение, повышая содержание в крови как эритроцитов, так и лейкоцитов. Стимулируя синтез холина, фолиевая кислота способствует накоплению в организме лецитинов и снижает в нем содержание холестерина, задерживая тем же развитие атеросклероза.

Витамин Е влияет на обмен белков, углеводов, нуклеиновых кислот и стероидов, участвует в процессах биологического окисления, способствует накоплению ретинола и других жирорастворимых витаминов в организме, проявляет противовоспалительное и антитромботическое действие, снижает проницаемость сосудистой стенки. Также он исполняет роль биологического антиоксиданта, инактивируя свободные радикалы, которые препятствуют развитию свободно-радикальных процессов окисления перекиси ненасыщенных липидов. Именно защита липидов от окисления перекиси – одна из наиболее изученных функций витамина Е. В настоящее время установлено определенное значение витамина Е в иммунологических реакциях, его иммуностимулирующие свойства реализуются торможением деятельности супрессоров, которые в норме ограничивают интенсивность иммунного ответа, также витамин Е значительно повышает активность НК-клеток. Согласно наблюдениям некоторых исследователей, если доза витамина превышает физиологическую потребность, происходит стимуляция иммунитета.

Витокан является диетической добавкой для снижения риска функциональных нарушений женских циклических процессов. Витокан содержит биологически активные вещества: флавоноиды, дубильные вещества, эфирные масла, гиперин, антрахинон, изосалипурпозид, бутулин. Употребление Витокана способствует нормализации гормональных изменений в организме женщины: уменьшению уровня пролактина, нормализации уровня гормонов гипофиза и половых гормонов эстрадиола и прогестерона.

Биологически активные вещества экстрактов лекарственных растений, входящих в состав Витокана, обладают иммуностимулирующими,

противовоспалительными, радиопротекторными, дезинтоксикационными, анальгезирующими и мембранно-стабилизирующим эффектами. Витокан способствует стимуляции работы ЖКТ, желчегонному и спазмолитическому эффектам, оказывает мягкое успокаивающее действие, способствует уменьшению нервного возбуждения, улучшению сна, повышению трудоспособности. Витокан содействует повышению иммунитета.

Ременс способствует восстановлению регулярности и двофазности менструального цикла уменьшает боль при менструациях - устраняет альгодисменорею, нормализует объем кровопотери во время менструаций; уменьшает проявления предменструального синдрома (раздражительность, плаксивость, склонность к депрессии, отеки, нагрубание молочных желез, высыпания на коже). При применении в комплексном лечении воспалительных гинекологических заболеваний препарат Ременс оказывает противовоспалительное действие на органы мочеполовой системы, вместе с нормализацией гормонального фона способствует более быстрому выздоровлению, предотвращает хронизации и рецидивов.

Риабал эффективно устраняет и предупреждает спазм гладкой мускулатуры матки, мочеточников, желчного пузыря и желчевыводящих протоков, пищевода и кишечника, понижается тонус гладкой мускулатуры, ослабляется перистальтика, снижается продуцирование НСІ, пепсина, уменьшается активность выделения секретов поджелудочной железой.

Вибуркол – комплексный гомеопатический препарат, который обладает анальгезирующим, противовоспалительным, седативным, спазмолитическим действием и свойствами антиконвульсанта. Базируется на активации защитных сил организма и нормализации нарушенных функций благодаря веществам растительного и минерального происхождения, входящих в состав препарата.

Для группы 11–13 летних назначали фолиевую, глутаминовую кислоты и витамин Е. Эти препараты назначали следующим образом: с 1 по 11 день – фолиевая кислота по 50 мкг 3 раза на 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 – фолиевую кислоту 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.

Для 14–16 летних назначали с 1 по 14 день цикла назначали фолиевую кислоту 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 глутаминовую кислоту по 0,1 г 3 раза в сутки; с 16 по 25 день – дуфастон 1 таблетка 1 раз в сутки.

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

При дисменорее в схему лечения включали 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 применяли в течение 3-х месяцев.

Как известно, причиной наследственных колагенопатий являются мутации в генах колагена, вызывающих нарушение процессов его синтеза. Данные изменения сопровождаются вторичными метаболическими нарушениями в других структурных элементах соединительной ткани эластичных и ретикулярных волокнах, протеогликановых комплексах и гликопротеидах. В связи с этим патогенетическая медикаментозная терапия НДСТ носила заместительный характер и проводилась по следующим направлениям:

- Стабилизация минерального обмена: Магний – 2 раза в сутки по 2 таблетке в течение 2-х месяцев, кальций Д3-никомед – 2 раза в сутки по одной таблетке в течение двух месяцев.
- Коррекция уровня свободных аминокислот в крови: глицин по 1 таблетке 2 раза в день в течение 2–3.
- Влияние на обмен глюкозаминогликанов: хондраксид 2 раза в день во время еды 2 месяца.

- Стимуляция колагеновыработки: Витамины В₁, В₂, В₆, никотиновая кислота, аскорбиновая кислота по 2 таблетки 3 раза в день
- Коррекция биоэнергетического состояния организма: кардонат по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 1 месяца (милдронат, лецитин, апилак).

Хондраксид – комбинированный препарат для стимуляции регенерации хрящевой ткани. Действие препарата обусловлено компонентами, входящими в его состав. Хондраксид влияет на фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, является высокомолекулярным мукополисахаридом. Замедляет резорбцию костной ткани и снижает потери кальция, ускоряет процессы восстановления костной ткани, тормозит процесс дегенерации хрящевой ткани. Препятствует сжатию соединительной ткани и играет роль своеобразной смазки суставных поверхностей. При наружном применении замедляет прогрессирование остеоартроза. Нормализует обмен веществ в гиалиновой ткани. Стимулирует регенерацию суставного хряща.

Натрия хондроитин сульфат – высокомолекулярный мукополисахарид, который принимает участие в построении хрящевой ткани. Снижает активность ферментов, разрушающих суставной хрящ, и стимулирует его регенерацию. На ранних стадиях воспалительного процесса натрия хондроитин сульфат снижает его активность, таким образом замедляя дегенерацию хрящевой ткани.

Медикаментозную терапию проводили 1–3 раза в год, в зависимости от состояния после лечения; продолжительность курса – 1,5–2 месяца, под контролем клинических показателей. Перерыв между курсами не менее 2–2,5 месяца. В схеме используется один из препаратов каждого направления, при повторных курсах препараты меняли.

В настоящее время существуют различные методы лечения нарушений менструального цикла, большинство из которых содержат применения гормональных препаратов, влияют на работу центральных отделов, регулирующих менструальную функцию. Учитывая возрастное несовершенство регуляторных механизмов менструальной функции у девочек-подростков, неустановленные связи в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, до назначения

гормональных препаратов следует относиться с особой осторожностью. Широкие перспективы по лечению этой патологии у девочек-подростков оказывает применение фитопрепаратов.

При психоэмоциональных нарушениях, сопровождающихся высоким уровнем тревожности, назначали 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 применялась в течение месяца.

Глицин (аминоуксусная кислота) имеет свойства регулятора обмена веществ и представляет собой заменимую аминокислоту (естественный метаболит), является нейромедиатором тормозного типа действия и регулятором метаболических процессов в центральной нервной системе. Препарат оказывает глицин- и ГАМК-эргическое, α -адреноблокирующее, антиоксидантное, антитоксическое действие, регулирует деятельность глутаматных рецепторов, за счет чего способен уменьшать психоэмоциональное напряжение, агрессивность, конфликтность, повышать социальную адаптацию, улучшать настроение, облегчать засыпание и нормализовать сон, повышать умственную работоспособность, уменьшать выраженность вегетососудистых нарушений.

Персен является препаратом растительного происхождения с мягким седативным действием. Комбинация веществ проявляет слабый успокаивающий эффект и показана для устранения слабого транзиторного нервного напряжения (как ежедневное седативное средство при умственных нагрузках, возбужденном состоянии, раздражительности).

Валериана оказывает седативное действие. Она положительно влияет на самочувствие при симптомах раздражительности, таких как беспокойство, возбуждение и напряжение вследствие нервной перегрузки. При бессоннице способствует более быстрому засыпанию. Мелисса также оказывает седативное и спазмолитическое действие.

Мята перечная традиционно применяется в сочетании с валерианой в седативных препаратах. Мята перечная содержит очень ценный биологический

компонент – ментол, который обладает антисептическими, противовоспалительными, успокоительными, обезболивающими свойствами. Мята перечная – отменное успокоительное при нервном возбуждении.

Персен применяют при неврозах, когда прием сильнодействующих успокаивающих средств нецелесообразен.

Деприм применяется для лечения депрессивных состояний легкой и средней степени тяжести, которые сопровождаются чувством тревоги, а также состояний. Активное вещество – сухой стандартизированный экстракт зверобоя.

Санасон – лекарственный препарат комбинированного свойства имеет растительное происхождение. Предназначается для лечения центральной нервной системы, эффективно успокаивает, облегчает засыпание, устраняет тревожные состояния, раздражительность.

Комбинация хмеля и валерианы устанавливает душевное и психическое равновесие, расслабляют, нормализуют сон. Назначается и применяется пациентами при наличии бессонницы, которая характеризуется проблемным процессом засыпания, частыми пробуждениями и ранним подъёмом.

Лекарственный препарат эффективно устраняет предшествующие бессоннице нервное перевозбуждение, стресс, страх, повышенную тревожность или раздражение.

Для предупреждения хронического состояния психоэмоционального напряжения (ПЭН), предшествующего НМЦ на фоне НДСТ у девочек-подростков в качестве основного метода мы использовали психотерапевтическую систему. Индивидуальные формы психотерапии позволяют разрешить внутренние конфликты семьи и индивида и устранить ПЭН. Применение семейной психотерапии было направлено на разрешение семейных проблем присутствия в семье ребенка с НДСТ и изменение сложившихся условий воспитания с восстановлением функционального единства семьи. Коррекция масштаба переживания болезни, правильное понимание физиологических изменений в организме помогло девочкам-подросткам объективно оценивать свое состояние.

Вторичная профилактика ПЭН должна представлять систему лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение возможности повторного позникновения психоэмоционального расстройства (ПЭР). К числу таких мероприятий следует отнести раннюю диагностику, раннее начало поэтапной психотерапии в комплексном лечении больных для достижения полной редукции ПЭР и проведения психотерапии после перенесенной болезни. Применение седативных фитопрепаратов, таких как персен, деприм и санасон, снижают уровень ПЭН.

Третичная профилактика должна представлять реабилитационно-профилактическую работу, направленную на предупреждение динамических изменений характерологической структуры при рецидивирующем течении НМЦ. Формирование патологических черт характера снижает уровень социальной (школьной) адаптации. Степень ее восстановления зависит как от развития физиологических компенсаторных механизмов, так и от отношения к болезни, ее отражение в переживаниях на различных этапах лечения. Необходимой предпосылкой для успешного восстановления трудоспособности является медицинская реабилитация, включающая комплекс психотерапевтических воздействий (индивидуальную рациональную и групповую психотерапию в малой группе) (Таблица 36).

Основные клинические предпосылки для проведения психотерапии были связаны, во-первых, с участием психогенных и преморбидных факторов в этиологии и патогенезе НМЦ, во-вторых, с влиянием этих факторов на характер эмоционального отношения к болезни и, в-третьих, с появлением при НМЦ пограничных ПЭР.

Таблица 36 – Применение психотерапевтических методов у обследованных девочек-подростков с отдельными формами НМЦ на фоне НДСТ

Изучаемые группы	Методы психотерапии							
	Индивидуальный рациональный		Групповой рациональный		Семейная психотерапия		Косвенное внушение	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Дисменорея, n=53	53	100,0	32	60,4	25	47,2	37	69,8
Аменорея, n=36	36	100,0	25	69,4	21	58,3	30	83,3
ПМК, n=29	29	100,0	19	65,5	15	51,7	26	89,7

При индивидуальном подходе создавались предпосылки для объективной оценки пациенткой своего состояния. Для перестройки своего отношения к болезни использовались такие приемы как разъяснение, убеждение, переубеждение, ободрение, отвлечение. Необходимым условием эффективности психотерапии явилось активное участие самого больного в ее процессе. Это требовало понимание больным природы заболевания, осознание ее психологических механизмов. Психотерапевтическое воздействие содержало элементы лечебной педагогики.

Индивидуальная рациональная психотерапия состояла из ряда последовательных этапов. На первом этапе определялся тип отношения к болезни у обследованных девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. На втором этапе создавались необходимые предпосылки для возможности объективной оценки больным своего состояния. Они состояли в формировании элементарных понятий о физиологии репродуктивной функции. На третьем этапе обсуждалось значение психических факторов в этиологии болезни. При обсуждении соблюдались такие принципы обучения как активность, доступность, наглядность, последовательность и научность. При разъяснении функционального характера

болезни и ее связь с психогенными факторами опирались на общие представления о центральной регуляции менструальной функции. На этом этапе индивидуальный подход сочетался с групповой психотерапией. В группу входили от 2 до 5 больных с разными формами НМЦ, но преимущественно с одним типом темперамента и акцентуациями характера. Это было вызвано тем, что общая направленность беседы как основного приема психотерапии ограничивалась вопросами научного обоснования причин болезни с позиции учения об эмоциональном стрессе.

В некоторых случаях, при учете уровня общего и физического развития в обсуждение включались некоторые большие по объему и глубине сведения о физиологии менструальной функции, в частности яичниковый и маточный циклы, циклические изменения в состоянии женщины в предменструальном периоде. При помощи наглядных пособий давались более полные представления о генеративной функции женских половых желез, оплодотворении яйцеклетки, беременности, родовой деятельности. Такие обсуждения продолжались 1–1,5 часа и проводились с каждой группой в начале и в конце общего лечебного курса.

Понимание больными природы, способность объективно оценивать эти проявления открывали возможность для воздействия на четвертом этапе на ПЭР. К их числу относились аффективные нарушения депрессивного круга с преобладанием тревожного, тоскливого, апатического компонентов и психовегетативные расстройства. Психотерапевтическое воздействие было направлено на эмоциогенные и психогенные механизмы формирования аффективного напряжения, тревоги, страха и их вегетативных проявлений.

Рациональная психотерапия использовалась для разрешения относительно специфических для больных внутренних конфликтов с развитием комплекса собственной неполноценности. Тягостные переживания собственной малоценности в той или иной мере захватывали почти каждую из обследованных девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. При помощи разъяснения, переубеждения и частично отвлечения оказывалось воздействие на уровень эмоциональной насыщенности переживаний.

На пятом этапе разбирались структуры и содержание острых и хронических конфликтных ситуаций, которые предшествовали началу болезни. При обсуждении больным разъяснялись основные мотивы их поведения, они постепенно подводились к пониманию особенностей их личности, которые способствовали возникновению острых или хронических состояний эмоционально-аффективного напряжения и приводили к НМЦ.

На этом этапе применялась семейная психотерапия для разрешения внутрисемейных конфликтов, перестройки отношений между родителями, изменения их взглядов на воспитание детей. Предварительным условием, оказывающим положительное воздействие на динамику внутрисемейных отношений, явилось осознание родителями причин НМЦ у их детей и сопровождающих их ПЭР.

Также нами предложена схема медицинской реабилитации для девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ при ПЭН: сочетанный электрофорез Mg^{++} (с анода) и аскорбиновой кислоты (с катода) по общей методике Вермеля по схеме (предусматривает постепенное нарастание силы тока и увеличение экспозиции) (12 дней) + дарсонвализацией волосистой части головы и шейно-воротниковой зоны (12 дней), по окончании – эндоназальный электрофорез витамина B_6 по схеме (предусматривает постепенное нарастание силы тока и увеличение экспозиции) (12 дней) в сочетании с общим ультрафиолетовым облучением интегральным спектром по ускоренной схеме (16 дней).

Аппаратная физиотерапия дополнялась гидротерапией, проводимой в домашних условиях после соответствующей инструкции врача. Теплые скипидарные (10 дней) и ароматические ванны – цитрусовые и хвойные (последующие 10 дней) чередовались с контрастным душем (20 дней). Ежедневно пациенты занимались лечебной физкультурой, включающей общеразвивающие и специальные упражнения (для мышц брюшного пресса, тазового дна) динамического и статического характера, а также дыхательную гимнастику.

Девочки-подростки более склонны к возникновению аллергических и аутоиммунных реакций. Всё это является синдромом иммунологических

нарушений. Выявленный иммунный дисбаланс у часто и длительно болеющих девочек–подростков подтверждает не только актуальность проведенных исследований, но и требует необходимость проведения иммунокоррекции.

Разработка программы профилактической иммунокоррекции является патогенетически обоснованной и имеет достоверные преимущества перед современными стандартными методами.

Нами предложена программа по укреплению иммунитета у часто и длительно болеющих девочек-подростков – 2 раза в год в период предполагаемой повышенной заболеваемости ОРВИ (октябрь и март) для профилактики использовали:

- Амиксин 0,06 по 1 т. 1 раз в неделю 4 недели – 1 месяц;
- Общее УФО по ускоренной схеме (с $\frac{1}{2}$ до 4 биодоз). Проводится с расстояния 100 см интегральным спектром. Во время курса принимаются препараты кальция. УФО способствует выработке витамина Д, который в свою очередь способствует усвоению кальция. Помимо этого процедура позволяет повысить неспецифическая сопротивляемость организма.

Амиксин IC (тилорон) – иммуномодулирующее и противовирусное средство. Стимулирует образование в организме α -, β -, γ -интерферонов. Основными продуцентами интерферона в ответ на введение Амиксина IC являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. После приема внутрь максимальная продукция интерферона определяется в последовательности кишечник – печень – кровь через 4–24 ч. Стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, снижает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение Т-супрессоры/Т-хелперы. Эффективен в отношении широкого спектра вирусных инфекций, в том числе против вирусов гриппа, других ОРВИ, гепатита А, В, С, вирусов герпеса. Механизм противовирусного действия связан с ингибированием трансляции вирусспецифических белков в инфицированных клетках, вследствие чего угнетается репродукция вирусов.

Таким образом, дифференцированный подход к комплексному лечению НМЦ у девочек-подростков с НДСТ подразумевает приоритетную компенсацию гипомagneмии, нефармакологическую (фармакологическую – по показаниям) коррекцию психоэмоциональных и нейровегетативных нарушений.

При проведении ежегодного профилактического осмотра девочек-подростков, помимо оценки общего физического здоровья и антропометрических данных, целесообразно оценивать последовательность и степень развития вторичных половых признаков, а также в обязательном порядке осуществлять ультразвуковой контроль состояния гениталий. При обнаружении отклонений проводить исследования крови на содержание гормонов и цитокинов.

У пациенток с НМЦ на фоне НДСТ в схему обследования и в процессе терапии следует включать исследование уровня интерлейкинов в крови, поскольку цитокиновые показатели могут служить маркером в определении возможности развития НМЦ до начала клинической картины заболевания. При этом исключается необходимость исследования гормональных параметров в течение длительного времени, что позволяет проводить лечебные мероприятия значительно раньше, обеспечивая своевременную профилактику рецидива НМЦ.

Девочкам-подросткам с маркерами НДСТ следует рекомендовать прием магнезия, что окажет существенное влияние на государственную демографическую политику, в частности на полноценность потомства, прирост здорового населения.

В случае низкого содержания кальция и магнезия в биоматериале дети должны наблюдаться у смежных специалистов с целью профилактики развития синдрома НДСТ. В возрастной группе детей 11–13 лет, согласно инструкции, для коррекции содержания в организме магнезия и кальция рекомендованы препараты, содержащие эти микроэлементы. После окончания приема препаратов рекомендовано повторное биохимическое исследование на содержание кальция и магнезия для оценки эффективности проведенного лечения.

5.2. Лечебно-профилактический алгоритм нарушений менструальной функции у девочек-подростков на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

К лечению заболеваний органов репродуктивной системы у девушек-подростков необходимо подходить с позиции «соединительнотканной болезни». В основу предлагаемого лечебно-диагностического комплекса положена концепция, которая предполагает, что семья, в которой имеются девочки-подростки с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, должна наблюдаться семейным врачом, осуществлять курацию и на основе генеологического анамнеза выясняет все проблемы членов семьи, проводит профилактическую работу. Задачей семейного врача является обучение пациента, направленное на коррекцию и предотвращение дальнейшего прогрессирования имеющихся проявлений заболевания.

Медицинская и социальная значимость этой проблемы не вызывает сомнения. К сожалению, в большинстве случаев практические врачи мало информированы о сущности дисплазии соединительной ткани, затрудняются дать пациенту обоснованные рекомендации по коррекции образа жизни, не владеют технологией медикаментозного лечения. Одной из основных причин недостаточной осведомленности врачей является отсутствие единых терминологических и классификационных подходов, а также существующие разногласия в определении рациональных путей к диагностике и лечению недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Проведение ранней диагностики, лечения, профилактики и оптимизация тактики ведения подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани позволит реально улучшить качество жизни и предотвратить последующие репродуктивные потери у данной категории пациенток.

По результатам исследования нами предложен лечебно-профилактический алгоритм для раннего выявления НДСТ у девочек-подростков с НМЦ (Рисунок 30).

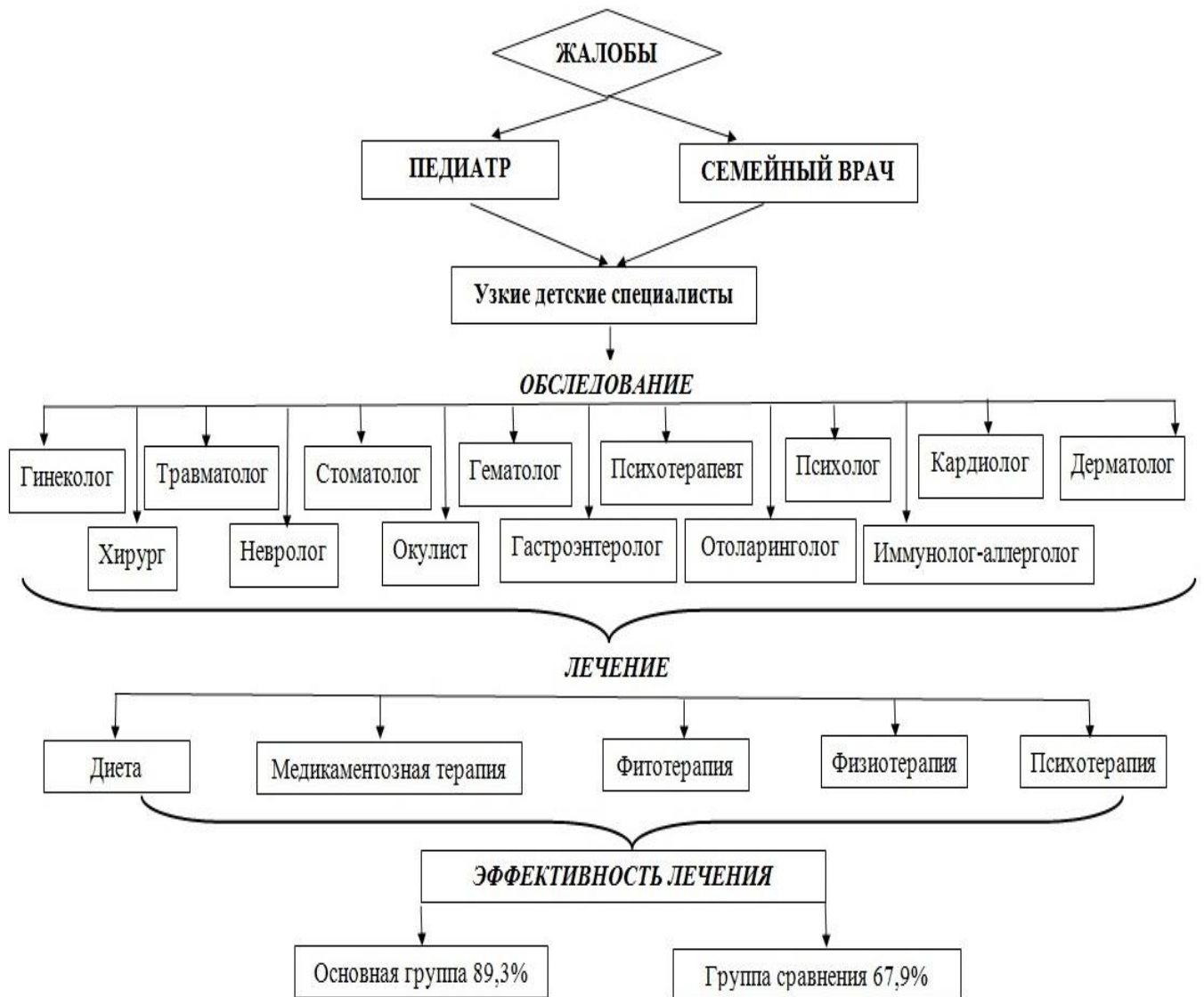


Рисунок 30 – Лечебно-профилактический алгоритм

5.3. Эффективность проведенных мероприятий

Одним из ведущих направлений развития социальной политики на современном этапе является проблема укрепление здоровья девочек-подростков, имеющих нарушения менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Трудность решения данной проблемы заключается в том, что в подростковом периоде происходит интенсивный рост девочек-подростков на фоне уменьшения массы лимфоидных органов, а секреция половых органов сопровождается подавлением клеточного звена иммунитета и стимуляцией

гуморального звена. В связи с этим повышается чувствительность к вирусам и бактериям, увеличивается частота развития и обострения хронических, рецидивирующих заболеваний органов и систем, а также гинекологической патологии. При этом у часто и длительно болеющих девочек-подростков могут развиваться различные психологические проблемы («комплексы»). Это, прежде всего, – комплекс неполноценности, ощущение неуверенности в себе, невозможность полноценно жить для своего возраста, что приводит к социальной дезадаптации. Реакции дезадаптации, которые проявляются психогенными расстройствами при соприкосновении личности ребенка с тяжелыми обстоятельствами и приспособлении к условиям существования, являются безусловным фактором риска возникновения психосоматических заболеваний в детском возрасте и нарушений репродуктивной функции.

Поэтому оптимизация реабилитации часто и длительно болеющих девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани в санаторно-курортных условиях остается актуальной проблемой.

В абсолютном большинстве случаев основная задача наблюдения пациентов молодого возраста – сохранение здоровья и предупреждение прогрессирования диспластических процессов. Главными подходами к лечению пациентов с НДСТ являются рациональная диетотерапия, метаболическая терапия, физиотерапия, лечебный массаж, индивидуально подобранная лечебная физкультура и плавание. При отсутствии значительных функциональных нарушений детям с НДСТ показан общий режим с правильным чередованием труда и отдыха, целесообразны утренняя гимнастика, чередование умственной и физической активности, прогулки на свежем воздухе, полноценный ночной сон, короткий отдых днем. Предпочтительны динамические нагрузки (плавание, ходьба, прогулочные лыжи, велосипед, бадминтон, гимнастика, ушу) и нецелесообразны занятия балетом и танцами, групповые игровые виды спорта, связанные с большой вероятностью травм.

Под наблюдением находились 80 часто и длительно болеющих девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ – основная группа, и 20 относительно здоровых девочек-подростков – контрольная группа. Основным клиническим диагнозом явились: гипертрофия небных миндалин I–II степени у 1/3 детей, хронический компенсированный тонзиллит – у 27,4%, хронический декомпенсированный тонзиллит – у 16,7%, хронический аденоидит – у 22,6%.

Хронический тонзиллит и аденоидит развились в результате повторно перенесенного острого воспаления глоточной и небной миндалин при вирусно-бактериальных инфекциях и характеризовались наличием общей интоксикации, распространением инфекционного процесса на придаточные пазухи носа (6,2%).

Все девочки-подростки при хроническом аденоидите имели характерные симптомы: заложенность носа, дыхание осуществлялось через рот, выражена бледность кожных покровов и слизистых оболочек, отмечалось умеренное увеличение подчелюстных и затылочных лимфатических узлов. При передней риноскопии выявлены гиперемия и отек слизистой носовых раковин, наличие слизисто-гнойного отделяемого в носовых ходах; при задней риноскопии – гиперемия и отек глоточной миндалины, а также «полоски» слизисто-гнойного отделяемого на задней стенке глотки.

Хронический тонзиллит характеризовался гипертрофией и застойной гиперемией передних и задних небных дужек, небные миндалины спаяны с дужками, при ротации из лакун миндалин выделялись казеозные пробки, отмечалась гипертрофия регионарных шейных лимфоузлов.

Объем медицинской помощи на санаторно-курортном этапе предусматривал организацию лечебно-профилактического и оздоровительного процесса. Комплекс оздоровительных мер включал полноценное питание, аэротерапию – максимальное пребывание детей на открытом воздухе. Широко использовались климатические и бальнеологические процедуры, в частности: воздушные, соляно-хвойные, жемчужные ванны. В летний период проводились морские купания, при наличии сопутствующих синуситов не рекомендовалось

ныряние в воде. В холодное время года дети купались в бассейне при температуре воды не ниже $+28^{\circ}\text{C}$, продолжительностью до 30 минут, курс 15–20 процедур.

Физиотерапевтическое лечение осуществлялось путем использования УФО носа и носоглотки: 1 доза ежедневно, курсом 5–8 процедур; ингаляции через нос морской водой, раствором фурацилина (1:5000). В связи с наличием сопутствующего аллергического ринита использовался электрофорез с хлоридом кальция, а также ультрафонофорез гидрокортизона на область носа с интенсивностью $0,2\text{ Вт/см}^2$, продолжительностью 5 минут, курсом до 10 процедур.

Грязелечение детей проводилось с использованием морской грязи, которая по своим качествам относится к иловым с большим содержанием коллоидов, обуславливающих мазеподобную консистенцию и щелочную реакцию ($\text{pH } 0,75\text{--}0,8$), имеющую высокую вязкость, пластичность, тонкую зернистую структуру, серо-черный цвет и своеобразный запах.

Ценным бальнеологическим свойством данной грязи является ее глинистая основа. Наиболее эффективными являлись поверхностные пласты толщиной от 1 до 3 см. Грязелечение осуществлялось в виде грязь-электрофореза области носа, температура грязи $+38\text{--}40^{\circ}\text{C}$, длительностью 10–15 минут, через день или два дня подряд, 3-й день – перерыв.

Бальнеогрязелечение назначалось с учетом индивидуальных особенностей детей, возраста, степени физического развития, наличия фоновых заболеваний. За реакцией организма детей на процедуры проводился регулярный врачебный контроль, в который входили учет общего самочувствия, частоты сердечных сокращений, артериального давления.

Во время пребывания девочек-подростков на санаторно-курортном лечении неизбежно становление процессов социальной адаптации. Возможны выраженные психоэмоциональные реакции, которые нередко способствовали нарушению общего самочувствия, тревожному состоянию и эмоциональной неустойчивости. Поэтому для уменьшения негативных проявлений эмоционально-поведенческих

реакций, предупреждения неблагоприятных изменений в состоянии организма осуществлялась психоэмоциональная разгрузка, рекомендованная психологом.

Об эффективности санаторно-курортной реабилитации детей судили по характеру не только ближайших, но и отдаленных результатов. Оценка непосредственного эффекта пребывания на курорте осуществлялась с учетом динамики клинико-лабораторных показателей.

Показаны совместные наблюдения с педиатром, ортопедом. Большинству пациентов были показаны обычный образ жизни и регулярные физические тренировки. Этиологическое лечение не разработано. Реальная помощь пациентам лежала в сфере практической медицины и заключалась в разработке общих мероприятий по диагностике, лечению НМЦ на фоне НДСТ в целом и методов лечения отдельных форм. Диета, богатая витаминами, микроэлементами и белками животного происхождения, лечебная физкультура, массаж, мануальная терапия, стимуляторы коллагенообразования (L-карнитин, в сочетании с витаминами Е, С, В₁, В₂, В₆, фолиевой кислотой в лечебных дозах и микроэлементными добавками, содержащими ионы Cu^{2+} , Zn^{2+} и др.), корректоры нарушения синтеза и катаболизма гликозаминогликанов (хондроитина сульфат и гликозаминогликаны), стабилизаторы минерального обмена (витамин Д₃, препараты полиненасыщенных жирных кислот, калия (панангин), Mg^{2+} , Магне В₆ и др.), корректоры биоэнергетического состояния организма (витаминно-минеральные: Юникап, Супрадин, Дуовит, Олиговит, Компливит; аминокислотные комплексы: нутраминос, рибоксин, лецитин, янтарный эликсир; биологически активные добавки, содержащие комплексы эссенциальных аминокислот, коэнзим Q10).

При выборе методов и методик, имеющих в арсенале физиотерапии, мы исходили из того, что НДСТ – системное заболевание, при котором необходимо воздействовать на организм в целом и прежде всего – на центральные регуляторные механизмы. Эту задачу позволяют решить общие методики гальванизации и электрофореза: трансцеребральная, эндоназальная, гальванизация шейно-воротниковой зоны по Щербаку, общая гальванизация по

Вермелю, гальванизация шейно-лицевой области по Келлату. Все эти методики применяются по различным схемам, суть которых состоит в постепенном увеличении силы тока и экспозиции. На курс назначается 15 процедур, проводимых через день.

Гальванизация оказывает стимулирующее влияние на регуляторные механизмы нервной и эндокринной систем, активизирует функции симпатoadреналовой и холинэргической систем, активизирует трофические и энергетические процессы в организме. Гальванический ток можно применять с одновременным введением препаратов через неповрежденную кожу (электрофорез лекарственных веществ). Преимущества электрофореза перед другими способами введения лекарств обусловлены тем, что главную роль в этом тандеме играет ток: он подготавливает клетки к воздействию фармакологических препаратов, повышая проницаемость их мембран и приводя к возникновению потенциала действия. Кроме того, при электрофорезе в коже образуется депо лекарственных веществ, что обеспечивает пролонгированное действие препаратов (до 20–30 дней). Из депо лекарства по межклеточным пространствам диффундируют в кровь и лимфу и разносятся по всему организму, что обеспечивает высокую терапевтическую эффективность процедуры.

Выбор препаратов зависит от выраженности тех или иных клинических симптомов. Однако всем пациентам с НДСТ показан электрофорез магния сульфата (2–5%). При электрофорезе необходимо соблюдать правило «знака». Лекарственные вещества могут вводиться и с катода, и с анода, в зависимости от полярности препарата. Эти сведения можно получить из специальных таблиц, в которых также указана оптимальная концентрация раствора.

В комплексе реабилитационных мероприятий всем пациентам с НДСТ назначалась дарсонвализация (воздействие переменным электрическим током частотой 110 кГц и напряжением 20–30 кВ). Отличительной особенностью этой процедуры является вазоактивный эффект – нормализация тонуса сосудов микроциркуляторного русла (ликвидируется спазм артериол, а тонус венул повышается). Такие изменения происходят не только на участках кожи,

подвергаемых воздействию, но и во внутренних органах, связанных сегментарно с этими участками. Активизация кровообращения, в том числе в стенках самих сосудов, улучшает их функциональное состояние, что обеспечивает повышение активности обменно-трофических процессов в коже, сосудах и внутренних органах и тканях. При этом значительно улучшается функциональное состояние кожи, повышается ее тургор и эластичность. Дарсонвализацию проводили воздействуя на шейно-воротниковую зону (седативный, вегетокорригирующий, трофический эффекты) или в зонах варикозных изменений или петехий (венотонический, трофический эффекты). Использовалась контактная лабильная методика (кожа предварительно посыпалась тальком). Дозировка процедуры: мощность подбиралась индивидуально, до ощущения пощипывания, покалывания; продолжительность – от 3 до 10 мин (в зависимости от площади воздействия). Курс лечения – 10–12 процедур, проводимых через день, чередуя с гальванизацией. Такая тактика позволяет потенцировать действие каждого фактора и препятствует возникновению привыкания.

Следующей обязательной процедурой, назначаемой всем пациенткам, была ультразвуковая терапия. Ультразвук рассматривается как физический катализатор физико-химических, биофизических и биохимических реакций в организме. Он активизирует деятельность ферментных систем, участвующих во всех видах обменных процессов, что позволяет отнести его к процедурам выбора при данной патологии. Под воздействием ультразвука увеличивается миотическая активность клеток, ускоряется крово- и лимфообращение, что в конечном итоге позволяет восстановить нарушенную структуру тканей. Ультразвуковая терапия повышает физиологическую лабильность нервных центров и периферических нервно-мышечных образований, устраняя парабактериальные очаги, повышая адаптационно-трофические функции организма, причем в формировании ответной реакции участвуют высшие вегетативные центры, гипоталамо-гипофизарная система, ретикулярная формация и лимбическая система.

Ультразвук оказывает активизирующее и нормализующее действие на гипоталамо-надпочечниковую, симпатическую-адреналовую системы, на функцию

щитовидной железы и половых желез, нормализует обмен катехоламинов. Причем под влиянием ультразвука активируется не только трансгипофизарный, но и парагипофизарный путь нейроэндокринной регуляции. Ультразвуковое воздействие повышает активность тканевых базофилов, увеличивает толерантность плазмы крови к гепарину, усиливает потребление протромбина и фибриногена, повышает фибринолитическую активность крови, влияет на плазмоцитарную активность лимфоидной ткани, способствуя, таким образом, ликвидации сосудисто-трофической недостаточности. Ультразвук ускоряет репаративные процессы в нервах, костях, мышцах, способствует рассасыванию спаек, что связано с активизацией внутриклеточных процессов биосинтеза белка и ферментативных реакций.

Все вышеизложенное является основанием к применению ультразвука при НДСТ. Процедура назначалась по контактной лабильной методике в проекции проблемных суставов и паравертебрально (на сегментарно-рефлекторные зоны) или опосредованно (через воду) для мелких суставов кисти и стопы. В качестве контактной среды использовалась смесь вазелина и ланолина, а при ультрафонофорезе – лекарственные мази, усиливающие действие ультразвука (гель карипаина, вольтарен, диприлиф и др.). Использовались также средства метаболического действия: в частности, оксипрогестерон капронат – при патологических процессах, связанных с недостаточностью желтого тела (аменорее, дисфункциональных маточных кровотечениях). Дозировка процедуры: ультразвук назначали в импульсном режиме со скважностью 5 (в последующем переходя на скважность 2) малой интенсивности – $0,2\text{--}0,4\text{ Вт/см}^2$, суммарное время озвучивания – 10–15 мин. На курс – 10–14 воздействий, проводимых через день.

Для укрепления мышечно-связочного аппарата профилактики и борьбы с птозом органов использовались импульсные токи низкой частоты. Из имеющегося арсенала таких токов мы отдали предпочтение синусоидально-модулированным токам (СМТ) – амплипульс-терапии, как более мягким, щадящим, имеющим большую глубину проникновения и вариабельность по

сравнению с другими аналогичными токами. Преимуществами этого метода электротерапии является хорошая переносимость, отсутствие раздражающего действия и неприятных ощущений под электродами, небольшая нагрузка на сердечно-сосудистую систему и возможность применять в педиатрической практике.

При однонаправленном токе (выпрямленном режиме) можно проводить амплипульсфорез. СМТ, проходя через ткани и взаимодействуя с ними, в комплексе с продуктами этого взаимодействия возбуждают нервные рецепторы, мышечные волокна и проприорецепторы. Огромный поток ритмических импульсов в нервную систему вызывает реализуемые на различных уровнях ответные реакции организма. Отмечается обезболивающий эффект, который удерживается несколько часов. Прерывается порочный круг, создаваемый очагом ирритации, что дает «отдых» центральной нервной системе, тем самым улучшая ее функциональное состояние и лабильность. Основными компонентами, обеспечивающими лечебное действие этого фактора, являются усиление артериального притока и венозного оттока, а также усиление лимфообращения.

Способность СМТ вызывать тетанические сокращения мышц при минимальных ощущениях нервной ткани самого тока позволяет использовать его для стимуляции сократительной функции мышц. Улучшение функционального состояния центральной нервной системы, активизация обменных процессов, кровообращения и трофики в различных тканях, болеутоляющее действие, нормализация эндокринной, гуморальной и медиаторной систем, а также способность вызывать сокращение мышц (в сочетании с возможностями выбора форм модуляции) дают возможность в каждом конкретном случае оказывать необходимое влияние на патологически функционирующие органы или системы с целью нормализации их деятельности при различных дистрофических и воспалительных заболеваниях.

Всем пациенткам назначали СМТ паравертебрально на уровне различных отделов позвоночника, а также поперечно в проекции органов малого таза и проблемных суставов. Использовали следующие параметры тока:

невыпрямленный режим (переменный ток, не вызывающий подэлектродного раздражения), III + II род работы (посылка немодулированного тока и посылка пауз) по 5 мин каждый с длительностью импульса 4–6 сек, частотой и глубиной модуляций, меняющихся через каждые 5 процедур: 100 Гц – 50%; 70 Гц – 75%; 50 Гц – 100% с силой тока – до видимого сокращения мышц. Курс – 15 процедур на каждую зону, проводимых через день.

Кроме преформированных факторов, всем пациенткам назначалась гидротерапия: скипидарные ванны и контрастный душ, чередующиеся через день, по 15 процедур каждая. Скипидарные ванны вызывают улучшение микроциркуляции и ускорение кровотока, активизируют дыхательный центр (вследствие образования дополнительного количества углекислого газа), путем воздействия на кожные нервные окончания запускают рефлекторные физиологические реакции, лежащие в основе механизма естественной саморегуляции, и самовосстановления. Использовалась белая и желтая скипидарная эмульсия в равных частях. Количество смеси на ванну (200 л) постепенно увеличивали от 10 до 40 мл, температура воды – 37–38°C, продолжительность процедуры – 10–12 мин. Контрастные души продолжительностью 1–3 минуты принимались по схеме, чередуя теплую и прохладную воду, начиная с теплой струи и завершая процедуру прохладной водой (3–4 перемены температурного режима за сеанс), температурный диапазон – 40–20°C.

Таким образом, комплексная физиотерапия состояла из трех ежедневных процедур: гальванизация (электрофорез) + дарсонвализация + скипидарные ванны – по нечетным дням недели и СМТ + ультразвук + контрастный душ – по четным дням. Курс – 1–1,5 месяца.

Ежедневно пациентки занимались лечебной физкультурой (ЛФК). При этом использовались все формы ЛФК: утренняя гигиеническая гимнастика (УГГ), урок лечебной гимнастики (ЛГ) и индивидуальные занятия для самостоятельного выполнения (ИЗСВ). Из дополнительных средств ЛФК назначали сегментарный массаж и дозированную ходьбу на расстоянии 1–2 км в темпе 70–80 шагов в мин.

ЛГ проводилась малогрупповым методом под руководством инструктора ЛФК по разработанному нами комплексу упражнений, состоящему из вводной (10–15%), основной (70–80%) и заключительной частей (10%). В комплекс были включены общеразвивающие упражнения (ОРУ) для различных мышечных групп в сочетании с дыхательными упражнениями (ДУ) в соотношении 2:1 и специальные динамические и статические упражнения (в основной части занятия) на укрепление мышц спины, брюшного пресса и тазового дна, на увеличение подвижности суставов, на гибкость. Упражнения выполнялись в медленном и среднем темпе с постепенно нарастающей амплитудой. Количество повторений постепенно увеличивалось от 5–6 до 10–12 раз, продолжительность занятия – от 20–30 до 50–60 мин. Паузы отдыха – по мере утомления пациентов по 20–30 сек (3–4 раза за урок).

Задачами лечебной физкультуры являются: общеукрепляющее воздействие на организм, нормализация функции регулирующих систем (нервной, эндокринной), оптимизация обменных процессов, улучшение крово- и лимфообращения в репродуктивных органах, укрепление связочного аппарата, ликвидация остаточных явлений воспаления, борьба с последствиями гиподинамии, повышение физической и умственной работоспособности. Для этого использовались упражнения, ускоряющие кровообращение в органах малого таза, что способствовало улучшению трофики и нормализации функционального состояния репродуктивной системы. К специальным следует отнести динамические упражнения, которые развивают гибкость позвоночника (сгибания, наклоны, повороты, вращения туловища), а также упражнения для тазобедренных суставов. Упражнения на гибкость выполняются из различных исходных положений (стоя, стоя на коленях, сидя, лежа на спине и животе). Весьма эффективны все виды ходьбы.

Специальные упражнения включают в работу мышцы, которые функционально и рефлекторно связаны с органами малого таза. Это позволяет улучшить крово- и лимфообращение, обменные и регенеративные процессы в данной зоне, способствует растяжению спаек. Особое внимание следует уделить

тренировке мышц брюшного пресса, так как их работа обеспечивает укрепление связочного аппарата матки, активизирует моторно-эвакуаторную функцию кишечника. Кроме того, упражнения для мышц живота и поясницы позволяют уменьшить болевые ощущения в пояснично-крестцовой области, обусловленные рефлекторным спазмом мышц при гинекологических заболеваниях.

Для поддержания нормального функционального состояния мышц тазовой диафрагмы используют изометрические упражнения. Слабость этих мышц приводит к нарушению топографии (а потом и функции) органов малого таза. Поэтому укрепление мышц тазового дна является актуальной задачей при всех патологических состояниях органов малого таза. Обязательным является использование диафрагмального дыхания, которое позволяет нормализовать внутрибрюшное давление, а также улучшить кровообращение органов брюшной полости и малого таза.

Выполняя статические упражнения, следует дышать только носом, максимально расслаблять все мышцы, сконцентрировать внимание на выполнении упражнения. Данная физическая нагрузка оказывает тонизирующее, разноплановое влияние на физиологические функции всего организма. Основное место в данной категории упражнений занимают «перевернутые» позы. При этом резко усиливается прилив крови к верхней части туловища, в том числе и к головному мозгу, результатом чего является активизация функций коры, центров вегетативной регуляции, гипоталамуса, гипофиза, щитовидной железы, облегчается прилив венозной крови к сердцу. Эти упражнения очень полезны больным с гипоменструальным синдромом (первичным или вторичным), как центрального, так и яичникового генеза; при инфантилизме. Активизация мозгового кровообращения способствует также улучшению слуха, зрения, памяти, сна, оказывает благоприятное воздействие при неврозах (неврастении, истерии, депрессии); оказывают положительное тонизирующее воздействие на органы.

Статические упражнения, для которых типична фиксация тела в одном определенном положении на некоторое время (от 3 до 10 мин), не приводят к

увеличению мышечной массы, зато увеличивают подвижность сочленений, гибкость, эластичность связок. Кроме того, статические упражнения приводят к возникновению пассивной гиперемии в определенных участках тела, что влечет за собой перераспределение крови, улучшение микроциркуляции, трофики и обменных процессов в этих зонах (включая внутренние органы и эндокринные железы). Последнее обстоятельство является весьма важным при лечении ряда нарушений овариально-менструальной функции организма женщины. Следует также учитывать, что при максимальном статическом напряжении небольшой группы мышц в ЦНС возникает отрицательная индукция и торможение ряда вегетативных функций. После прекращения статического усилия физиологические процессы осуществляются на более высоком уровне (феномен Линдгарда). Овладение дыхательной гимнастикой позволяет осуществлять контроль над нервной регуляцией и психическими процессами.

Учитывая специфические особенности женского организма, важно выделить принципиальный подход к применению лечебно-профилактических гимнастических упражнений. Нельзя назначать женщинам интенсивных физических нагрузок, особенно направленных на рост мышечной ткани. Темп упражнений не должен быть слишком высоким, а количество повторений большим. Значительное место при составлении комплексов должны занимать статические и дыхательные упражнения. В период менструации динамические нагрузки следует уменьшить.

Такой комплекс реабилитационных мероприятий позволяет укрепить здоровье девушек-подростков с НДСТ, улучшить их психоэмоциональное состояние, нормализовать деятельность центральных регуляторных систем, предотвратить возможные осложнения и создать условия для нормальной деятельности репродуктивной системы.

Среди тяжелых признаков НДСТ в основной группе преобладали хронический гастрит 30 (32,6%), дуоденит 24 (26,1%), панкреатит 22 (24,0%), холецистит 17 (18,5%). В группе сравнения хронический гастрит у 24 (28,6%), дуоденит у 29 (34,5%), панкреатит 20 (23,9%), холецистит 10 (11,9%). При УЗИ

органов ЖКТ до лечения в основной группе изменения были выявлены у 37,7% обследованных девочек-подростков, после лечения – у 19,3%: хронический гастрит был у 32,61% до лечения и 17,3% после лечения; дуоденит соответственно 26,09% – 18,04%; панкреатит – 23,9% до лечения и 16,4% после лечения, холецистит – 18,48% и 12,1% соответственно. При УЗИ почек нарушения диагностированы до лечения у 15,22%, при этом у 2,1% была аномалия почек, удвоенный нефроптоз у 1%, после лечения отмечено снижение обострений у 8,9%.

При УЗИ органов ЖКТ в группе сравнения изменения были выявлены до лечения у 7,1%, после лечения процент снизился до 4,1%: хронический гастрит после лечения снизился до 18,3%, дуоденит до 15,3%, панкреатит до 15,3%, холецистит до 13,4%.

Предложенный лечебно-диагностический комплекс способствовал улучшению течения заболевания желудочно-кишечного тракта. За 12 и 36 месяцев наблюдения обострение процесса снижено почти в 2 раза – 32 случая до лечения и 15 после лечения (Таблица 37).

Курация, которую проводили в семьях, где имеются лица с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, способствовала снижению дальнейшего прогрессирования заболевания. Диагностика и лечение НДСТ с раннего детства, рациональное питание, культура движения предотвращала развитие заболевания в зрелом возрасте, улучшало качество жизни.

Астенический тип телосложения и дефицит массы тела до лечения у девочек-подростков основной группы отмечался у 35 (38,0%), в группе сравнения 31 (36,9%), в контрольной у 0 (0%). Склонность к синякам у 23 (25,0%), 21 (25,0%), 0 (0%) соответственно, выпадение зубов у 52 (56,5%), 44 (52,4%), 11 (27,5%) – соответственно группам.

Через 12 месяцев эти показатели изменились: увеличилась масса тела во всех обследованных группах, также уменьшилась склонность к синякам и кровоточивости в основной группе в два раза, в группе сравнения в 1,5 раза.

Астенический тип телосложения благодаря увеличению массы тела с 38,0% снизился до 19,6% при $p < 0,01$, склонность к синякам и повышенная кровоточивость снизилась с 25,0% до 14,1% ($p < 0,06$). Вегетососудистая дистония с 16,3% снизилась до 10,9% ($p < 0,28$). Нарушение сердечного ритма было до лечения у 10,9%, а после – у 8,7% ($p < 0,62$). Выпадение зубов, кариес с 56,5% снизились до 40,2% ($p < 0,03$). Сколиоз, кифоз, кифосколиоз благодаря разработанной системе ЛФК снизились с 67,4% до 59,8% ($p < 0,45$). Обострение желудочно-кишечных заболеваний до лечения отмечалось у 55,4%, после – у 27,2% (Таблица 37).

Таблица 37 – Выраженность признаков НДСТ у девочек-подростков до и после лечения (До/после)

	Основная группа n=92			Группа сравнения n=84			Контрольная группа n=40		
	кол-во	%	p	кол-во	%	p	кол-во	%	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Малые признаки: 1 балл									
Астенический тип сложения, дефицит массы	35/18	38,0/19,6	0,01	31/25	36,9/29,8	0,33	0/0	0/0	1,00
Склонность к синякам, повышенная кровоточивость	23/13	25,0/14,1	0,06	21/13	25,0/15,5	0,12	0/0	0/0	1,00
Вегетососудистые дисфункции	15/10	16,3/10,9	0,28	12/11,3	14,3/10,7	0,48	0/0	0/0	1,00
Нарушения сердечного ритма	10/8	10,9/8,7	0,62	10/7	11,9/8,3	0,44	0/0	0/0	1,00
Выпадение зубов, кариес	52/37	56,5/40,2	0,03	44/39	52,4/46,4	0,44	11/2	27,5/5,0	0,01
Высокое плоское небо, заячья губа	9/9	9,8/9,8	1,00	8/8	9,5/9,5	1,00	0/0	0/0	1,00
Большие признаки: 2 балла									
Сколиоз, кифоз, кифосколиоз	62/55	67,4/59,8	0,45	56/50	66,7/59,5	0,42	0/0	0/0	1,00
Хронический гастрит, дуоденит, панкреатит, холецистит, пиелонефрит, бронхолегочные заболевания	51/25	55,4/27,2	0,01	48/31	57,1/37,0	0,00	1/0	2,5/0,0	0,11

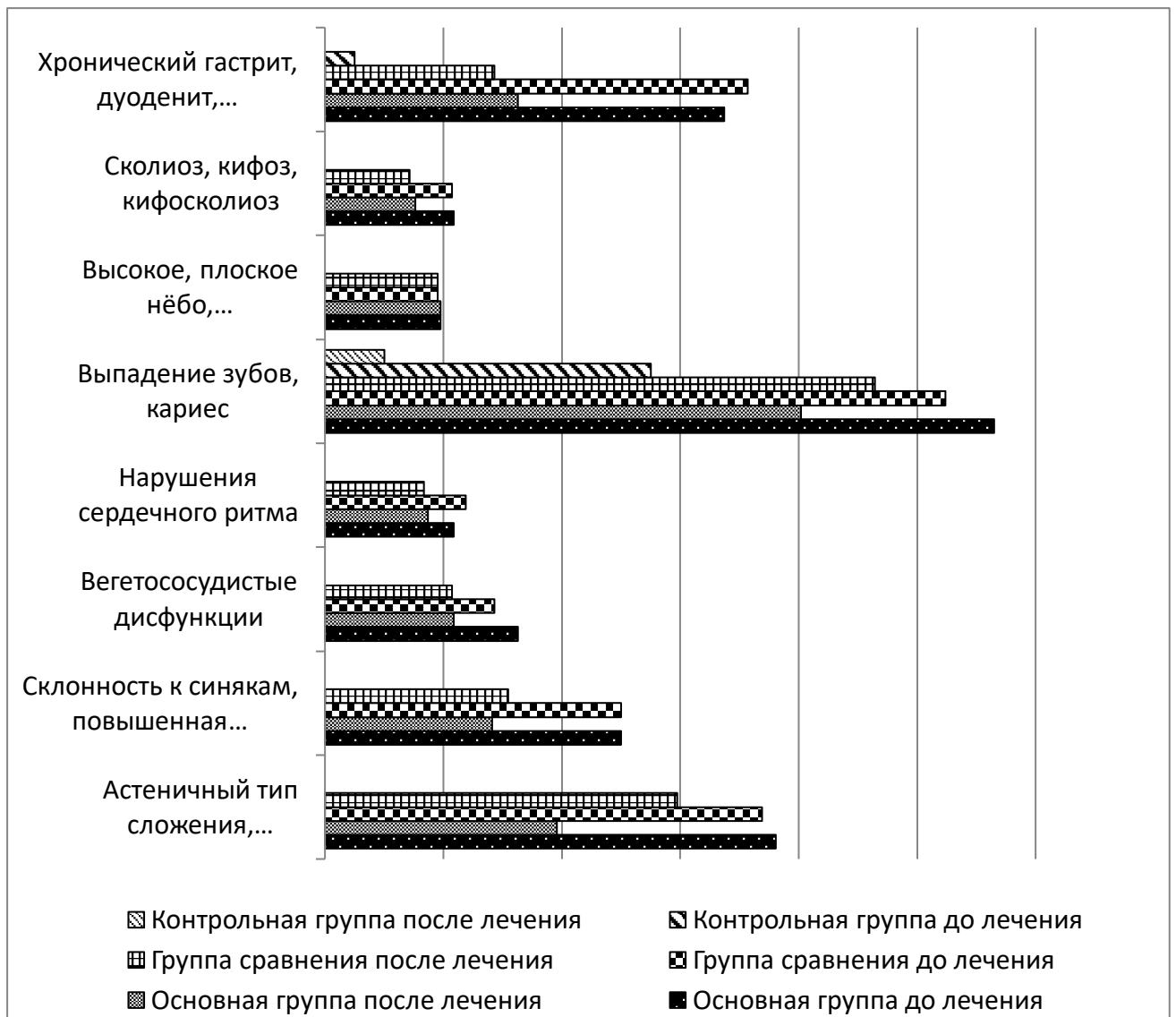


Рисунок 31 – Выраженность признаков НДСТ у девочек-подростков до и после лечения

Через 36 месяцев, в течение которых также проводилось наблюдение за девочками-подростками отмечен положительный эффект в основной группе, в группе сравнения эти показатели изменились незначительно. Астенический тип телосложения и дефицит массы тела в основной группе был у 19,6%, а в группе сравнения у 20,8% ($p < 0,33$), склонность к синякам, повышенная кровоточивость отмечалась у 14,1% и 15,5% ($p < 0,12$) соответственно. Вегетососудистая дистония в основной группе – у 10,9%, сравнения – у 10,7% ($p < 0,48$), нарушения сердечного ритма оставалось практически на одном уровне – 8,7% и 8,3%, ($p < 0,44$) соответственно. Выпадение зубов, кариес – у 40,3% и 46,3% ($p < 0,44$).

Сколиоз, кифоз, кифосколиоз 59,2% и 60,1%, $p < 0,42$ соответственно. Заболевание желудочно-кишечного тракта у 19,3% в основной группе и 14,3% в группе сравнения ($p < 0,12$).

Следует отметить, что семейная терапия не осталась бесследной для девочек-подростков основной группы. Несмотря на то, что перечисленные признаки относятся к малым, они отрицательно влияли на характер и настроение девочек-подростков. Занятия семейной психотерапией дали девочкам-подросткам уверенность в себе, хорошее настроение.

Важным направлением лечения пациентов с НДСТ является рациональная диетотерапия. Ее основной целью считается предоставление организму в достаточном количестве микронутриентов (витаминов, микроэлементов, витаминоподобных веществ и др.), необходимых для поддержания здорового метаболизма соединительной ткани. Диетотерапия дополняется медикаментозным лечением с использованием витаминominеральных комплексов и моноформ витаминных (витамины D, C и др.) и/или минеральных препаратов (моноформы магния, цинка, меди, марганца, бора и др.). Особенно следует отметить роль витаминов C, E, B₆ и D.

Среди микроэлементов магний, медь и марганец особенно важны для поддержания физиологического метаболизма соединительной ткани. Для структуры соединительной ткани крайне важна роль магния, который является одним из основных биоэлементов, обеспечивающих физиологический метаболизм соединительной ткани.

При коррекции глубокого магниевого дефицита трудно обойтись только диетой и часто требуется фармакотерапия. Исследования бионакопления при использовании различных препаратов магния дали основание утверждать, что биодоступность органических солей магния почти на порядок выше, чем неорганических. При этом органические соли магния не только значительно лучше усваиваются, но и легче переносятся больными. Неорганические соли магния чаще дают диспептические осложнения, такие как диарея, рвота, рези в

животе. Лечение эффективнее, если вводят одновременно магний и магнезиофиксатор (витамины В₆, В₁, глицин).

Среди препаратов, используемых для коррекции магниевого дефицита, препарат Магне В₆ имеет разрешение для применения в педиатрии. Форма Магне В₆ в виде раствора для приема внутрь разрешена к приему у детей с первого года жизни (масса тела более 10 кг) в дозе 1-4 ампул в сутки. Таблетки Магне В₆ и Магне В₆ Форте разрешены детям старше 6 лет (масса тела более 20 кг) в дозе 4-6 таблеток в сутки.

Следует подчеркнуть, что диетотерапия у пациентов с НДСТ является составной частью комплексной программы лечения соответствующего «основного» проявления НДСТ у данного пациента. Например, в случае пролапса митрального клапана (ПМК) ортостатическую симптоматику (постуральная гипотензия и сердцебиение) можно уменьшить повышением потребления жидкости и соли, ношением компрессионного белья, в тяжелых случаях приемом минералокортикоидов. Прием ацетилсалициловой кислоты (75–325 мг/сут) показан пациентам с ПМК с транзиторными ишемическими атаками при синусовом ритме и без тромбов в левом предсердии. Антибиотики для профилактики инфекционного эндокардита при всех манипуляциях, сопровождающихся бактериемией, назначают пациентам с ПМК, в особенности при наличии митральной регургитации, утолщении створок, удлинении хорд, дилатации левого желудочка или предсердия.

Имеются литературные данные об эффективности препаратов магния при первичном ПМК. Было показано, что через шесть месяцев регулярного приема препарата органического Магния не только нормализовывалась частота сердечных сокращений и уровень артериального давления, снижалось число эпизодов нарушений ритма, но и достоверно уменьшался тремор и глубина пролабирования створок митрального клапана.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани объединяет такие заболевания детей и подростков, как сколиоз, рахит, плоскостопие, нарушения фиксации органов (гастроптоз, нефроптоз, колоноптоз), пролапс митрального

клапана, миопия и другие. Особого внимания заслуживает то, что НДСТ в детстве является патофизиологической основой формирования сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у взрослых. Таким образом, НДСТ в детстве предрасполагает к сокращению продолжительности жизни и ухудшению качества жизни во взрослом возрасте. Имеющиеся данные фундаментальной и клинической медицины позволяют предположить, что НДСТ является одной из клинических форм проявления первичного магниевого дефицита. Поэтому использование препаратов магния можно рассматривать как средство патогенетического лечения НДСТ. Чем раньше начата нутрициальная поддержка на фоне современного магний-дефицитного питания, тем лучше.

Состояние гормонального фона прослежено через 12 и 36 месяцев от начала наблюдения (Таблица 38, Таблица 39, Рисунок 32) во всех группах, включая контрольную, отмечается склонность к нормализации согласно возрастным нормам. Однако достоверных изменений уровня тестостерона в основной группе и группе сравнения, а также пролактина во всех обследованных группах не было выявлено. Уровень повышения гонадотропинов был приблизительно одинаковым в основной и контрольной группе. Следует отметить, что через 12 месяцев от начала наблюдения коэффициент ЛГ/ФСГ у девочек-подростков, получивших предложенный комплекс не отличался от здоровых. Это было отмечено и через 36 месяцев (Таблица 38, Таблица 39). В группе сравнения на протяжении всего наблюдения коэффициент пубертатной зрелости был ниже ($p < 0,05$). Через 12 месяцев наблюдения секреция эстрадиола у девочек-подростков основной группы и группы сравнения была несколько ниже, чем в группе контроля. Через 36 месяцев уровень эстрадиола в основной группе соответствовал контрольной группе.

Повышение секреции E_2 привело к постепенному снижению коэффициента T/E_2 у всех обследованных девочек-подростков, но до конца наблюдения он был выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) и достоверно не отличался в основной группе и группе сравнения (Таблица 39, Таблица 40, Таблица 41).

Таблица 38– Показатели изучаемых гормонов у обследованных девочек-подростков до лечения и через 12 месяцев ($\frac{\text{до лечения}}{\text{через 12 месяцев}}$)

Показатели	Основная группа n=92		Группа сравнения n=84		Контрольная группа n=40	
	11-13	14-16	11-13	14-16	11-13	14-16
ЛГ (МЕ/л)	$\frac{2,1 \pm 0,2}{2,5 \pm 0,1^*}$	$\frac{4,2 \pm 0,1}{4,0 \pm 0,1^*}$	$\frac{2,4 \pm 0,4}{2,5 \pm 0,2^*}$	$\frac{4,1 \pm 0,1}{4,0 \pm 0,1^*}$	$2,90 \pm 0,01$	$3,8 \pm 0,2$
ФСГ (МЕ/л)	$\frac{3,21 \pm 0,01}{3,10 \pm 0,01^*}$	$\frac{2,60 \pm 0,01}{2,80 \pm 0,01}$	$\frac{3,30 \pm 0,01}{3,21 \pm 0,01^{* \#}}$	$\frac{2,60 \pm 0,01}{2,90 \pm 0,01^*}$	$3,00 \pm 0,01$	$3,10 \pm 0,01$
Эстрадиол нмоль/л	$\frac{0,13 \pm 0,01}{0,15 \pm 0,01^*}$	$\frac{0,14 \pm 0,01}{0,17 \pm 0,01^*}$	$\frac{0,14 \pm 0,01}{0,16 \pm 0,01^*}$	$\frac{0,17 \pm 0,01}{0,18 \pm 0,10^*}$	$0,17 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,01$
Тестостерон нмоль/л	$\frac{1,81 \pm 0,09}{1,55 \pm 0,09^*}$	$\frac{1,82 \pm 0,01}{1,81 \pm 0,02^*}$	$\frac{1,69 \pm 0,01}{1,45 \pm 0,01^*}$	$\frac{1,70 \pm 0,01}{1,80 \pm 0,01^*}$	$1,3 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,5$
Пролактин нмоль/л	$\frac{187,3 \pm 2,1^*}{189,3 \pm 2,1}$	$\frac{189,5 \pm 2,1^*}{193,4 \pm 2,1}$	$\frac{187,6 \pm 2,5^*}{189,4 \pm 2,5}$	$\frac{190,7 \pm 2,5}{194,1 \pm 2,5}$	$190,4 \pm 3,1$	$196,9 \pm 2,9$
Прогестерон нмоль/л	$\frac{1,7 \pm 1,1^*}{1,6 \pm 0,9^*}$	$\frac{1,8 \pm 1,2^*}{2,0 \pm 0,8^*}$	$\frac{1,6 \pm 0,8}{1,5 \pm 0,8^*}$	$\frac{1,7 \pm 0,9^*}{2,0 \pm 0,9^*}$	$1,5 \pm 1,1$	$2,1 \pm 0,9$

Примечания:

1. * - Показатели достоверно отличаются от аналогичных в контрольной группе при $p < 0,05$

2. # - Показатели в группе сравнения достоверно отличаются от аналогичных в основной группе при $p < 0,05$

Результаты проведенного лечения показали, что первичная дисменорея у девочек-подростков на фоне НДСТ ассоциирована с высокой тревогой, высокой частотой вегетативной дисфункции. Степень тяжести клинических проявлений заболевания связана с особенностями сенсорно-эмоционального восприятия болевых ощущений и усугубляется при наличии НДСТ и/или гипомagneмии. Следовательно, первоочередная роль в лечении, по-нашему мнению, принадлежит компенсации гипомagneмии, коррекции психоэмоциональных и нейровегетативных нарушений, что позволило расставить приоритеты и разработать лечебно-диагностический алгоритм. Диагностический фрагмент

алгоритма представлен неинвазивными, информативными и доступными в повседневной работе учреждений здравоохранения любого уровня методами. Лечебный фрагмент разработан с учетом современных представлений о механизмах формирования боли и особенностях ее восприятия в подростковом возрасте.

Таблица 39 – Показатели изучаемых гормонов у обследованных девочек-подростков до лечения и через 36 месяцев ($\frac{\text{до лечения}}{\text{через 36 месяцев}}$)

Показатели	Основная группа n=92		Группа сравнения n=84		Контрольная группа n=40	
	11–13	14–16	11–13	14–16	11–13	14–16
ЛГ (МЕ/л)	$\frac{2,1 \pm 0,2}{2,9 \pm 0,2}$	$\frac{4,2 \pm 0,1}{3,8 \pm 0,1}$	$\frac{2,4 \pm 0,4}{2,8 \pm 0,01^*}$	$\frac{4,1 \pm 0,1}{3,9 \pm 0,1^{* \#}}$	$2,90 \pm 0,01$	$3,8 \pm 0,2$
ФСГ (МЕ/л)	$\frac{3,21 \pm 0,01^*}{3,00 \pm 0,01}$	$\frac{2,60 \pm 0,01}{3,10 \pm 0,01}$	$\frac{3,30 \pm 0,01^*}{3,00 \pm 0,01}$	$\frac{2,60 \pm 0,01}{3,00 \pm 0,01^*}$	$3,00 \pm 0,01$	$3,10 \pm 0,01$
Эстрадиол нмоль/л	$\frac{0,13 \pm 0,01}{0,17 \pm 0,01^*}$	$\frac{0,14 \pm 0,01^*}{0,19 \pm 0,01}$	$\frac{0,14 \pm 0,01}{0,16 \pm 0,01^*}$	$\frac{0,17 \pm 0,01}{0,18 \pm 0,10^*}$	$0,17 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,01$
Тестостерон нмоль/л	$\frac{1,81 \pm 0,09}{1,32 \pm 0,09^*}$	$\frac{1,82 \pm 0,01}{1,80 \pm 0,01}$	$\frac{1,69 \pm 0,01}{1,37 \pm 0,01^*}$	$\frac{1,70 \pm 0,01}{1,80 \pm 0,01}$	$1,3 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,5$
Пролактин нмоль/л	$\frac{187,3 \pm 2,1^*}{190,3 \pm 2,1}$	$\frac{189,5 \pm 2,1^*}{196,4 \pm 2,1}$	$\frac{187,6 \pm 2,5^*}{190,4 \pm 2,5}$	$\frac{190,7 \pm 2,5}{195,7 \pm 2,5}$	$190,4 \pm 3,1$	$196,9 \pm 2,9$
Прогестерон нмоль/л	$\frac{1,7 \pm 1,1^*}{1,5 \pm 0,9}$	$\frac{1,8 \pm 1,2^*}{2,1 \pm 0,8}$	$\frac{1,6 \pm 0,8}{1,5 \pm 0,8}$	$\frac{1,7 \pm 0,9^*}{2,1 \pm 0,9}$	$1,5 \pm 1,1$	$2,1 \pm 0,9$

Примечания:

1. * – показатели достоверно отличаются от аналогичных в контрольной группе при $p < 0,05$
2. # – показатели в группе сравнения достоверно отличаются от аналогичных в основной группе при $p < 0,05$.

Лечение по разработанному алгоритму с последующим проспективным наблюдением проведено всем девочкам-подросткам. У пациенток с гипомagneмией оно начиналось с заместительной терапии дефицита магния.

Нормомагниемия была достигнута после одного 3-х месячного курса, остальным потребовался повторный курс лечения. Параллельно по рекомендации врача-невролога проводилось лечение нейровегетативных нарушений с учетом их направленности и степени тяжести.

Таблица 40 – Матрица коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, устанавливающих связь между характерами изменения в процессе лечения показателей гормонов девочек-подростков 11–13 лет основной группы

Гормон	ЛГ	ФСГ	Эстрадиол	Тестостерон	Пролактин	Прогестерон
ЛГ	1					
ФСГ	1,00	1				
Эстрадиол	0,95	0,95	1			
Тестостерон	-0,91	-0,91	-0,99	1		
Пролактин	0,75	0,76	0,92	-0,96	1	
Прогестерон	0,97	0,97	1,00	-0,98	0,88	1

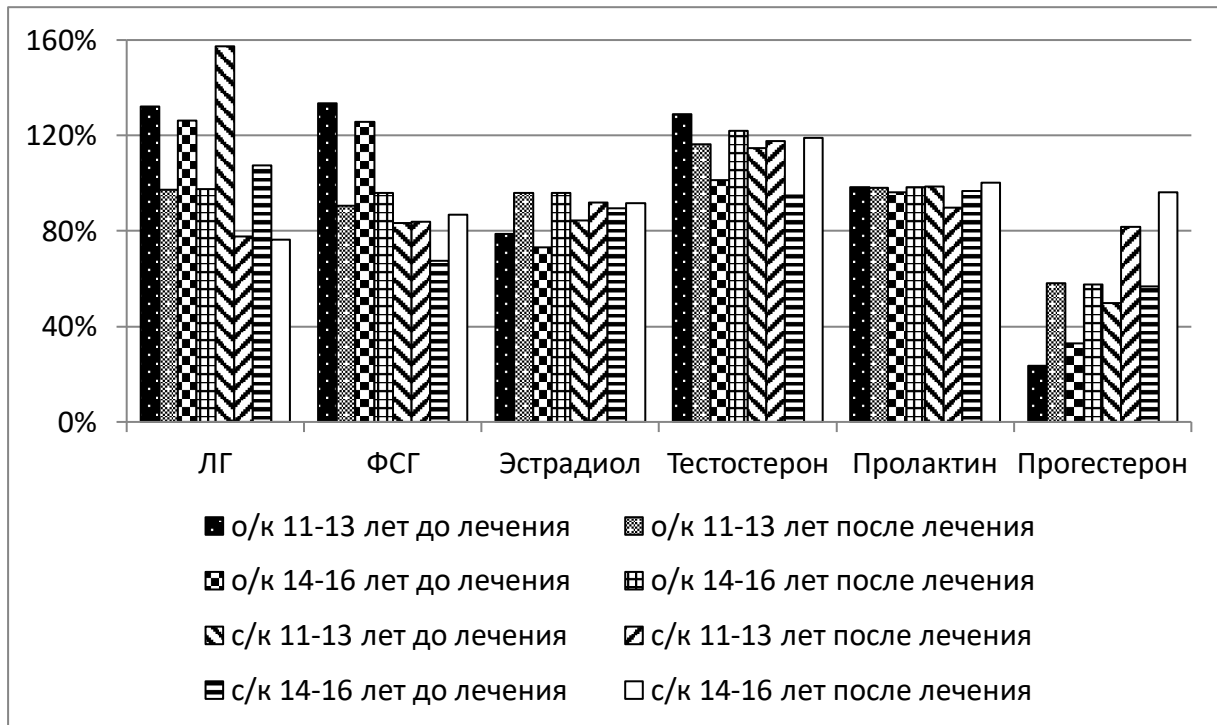
Примечание – Между всеми показателями кроме тестостерона существует прямая линейная связь. Между всеми показателями и тестостероном существует обратная линейная связь. Там, где коэффициент корреляции $|r| > 0,9$ существует **очень сильная связь**. Там, где коэффициент корреляции $0,7 < |r| \leq 0,9$, существует **сильная связь**.

Таблица 41 – Матрица коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, устанавливающих связь между характерами изменения в процессе лечения показателей гормонов девочек-подростков 14–16 лет основной группы

Гормон	ЛГ	ФСГ	Эстрадиол	Тестостерон	Пролактин	Прогестерон
ЛГ	1					
ФСГ	1,00	1				
Эстрадиол	0,98	0,99	1			
Тестостерон	-0,97	-0,98	-1,00	1		
Пролактин	0,45	0,48	0,60	-0,64	1	
Прогестерон	0,97	0,96	0,91	-0,88	0,21	1

Примечание – Между всеми показателями кроме тестостерона существует прямая линейная связь. Между всеми показателями и тестостероном существует обратная линейная связь. Там, где коэффициент корреляции $|r| > 0,9$ существует

очень сильная связь. Там, где коэффициент корреляции $0,7 < |r| \leq 0,9$, существует сильная связь. Там, где коэффициент корреляции $0,5 < |r| \leq 0,7$, существует средняя связь. Там, где коэффициент корреляции $0,3 < |r| \leq 0,5$, существует слабая связь. Там, где коэффициент корреляции $|r| \leq 0,3$, существует очень слабая связь.



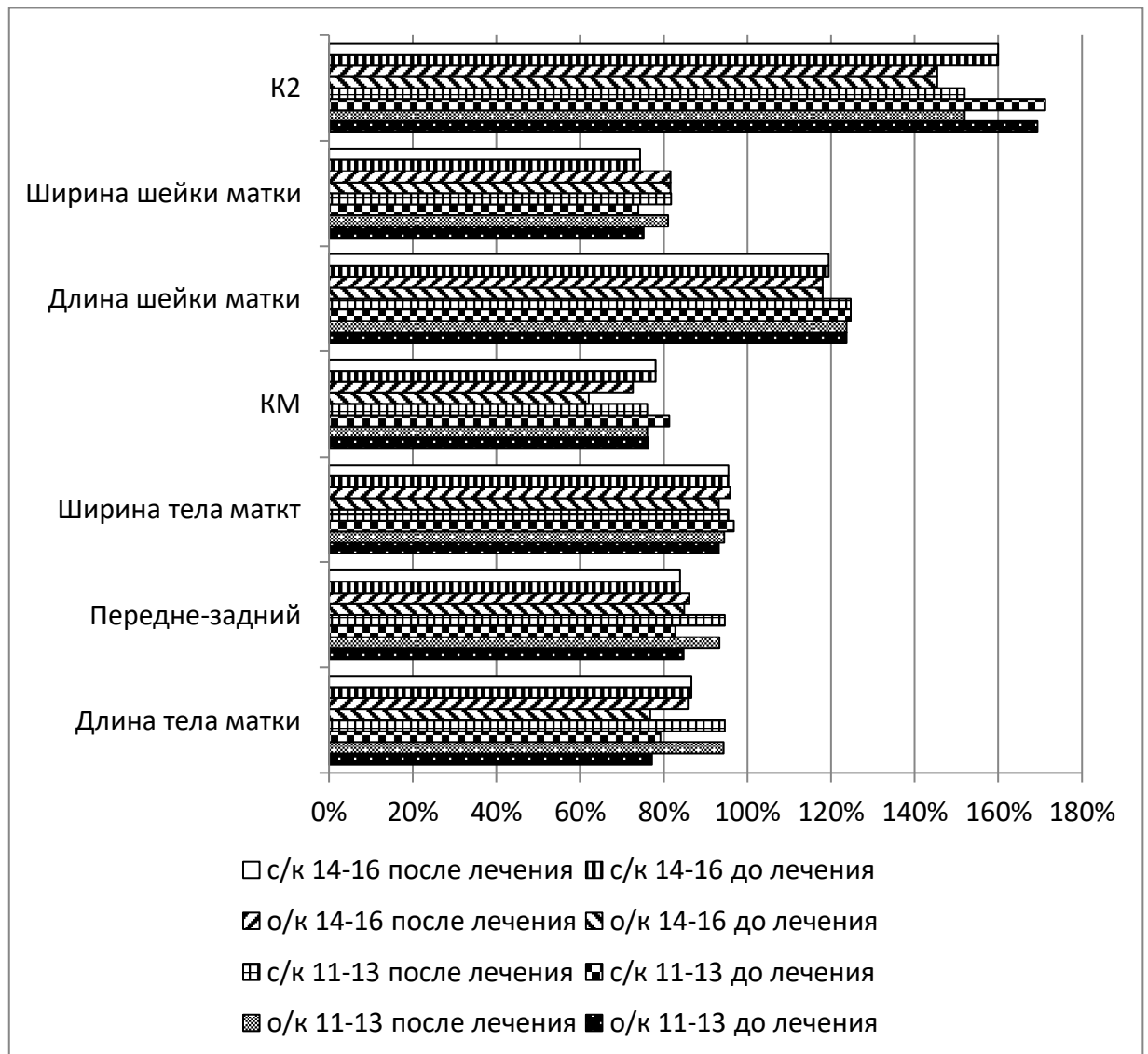
Примечания:

1. о/к – показатели основной группы, нормированные по показателям контрольной группы;
2. с/к – показатели группы сравнения, нормированные по показателям контрольной группы.

Рисунок 32 – Показатели изучаемых гормонов у обследованных девочек-подростков до лечения и через 36 месяцев

Таким образом, использование предложенного лечебно-профилактического комплекса купировало абсолютную гипогонадотрофию, характерную для девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. В группе сравнения отмечалось снижение коэффициента Пр/Е (Таблица 40, Таблица 41).

Нормализация гормонального фона после лечения привела к формированию регулярного менструального цикла у 89,3% в основной группе и у 67,9% в группе сравнения.



Примечания:

1. о/к– показатели основной группы, нормированные по показателям контрольной группы;
2. с/к – показатели группы сравнения, нормированные по показателям контрольной группы.

Рисунок 33 – Эхографические характеристики размеров внутренних гениталий до лечения и через 36 месяцев

Восстановление менструального цикла привело к изменению в сторону нормализации яичников (Таблица 42, Рисунок 33). Это особенно было выражено у девочек-подростков 17–20 лет с восстановленным менструальным циклом. Овариальный резерв – обязательное, но не единственное условие здоровой фертильности.

Какими бы качественными не были яйцеклетка и сперматозоид, если бластоцита не встречает оптимальных условий в хорошо подготовленном эндометрии, грандиозный проект оплодотворения обречен на провал, поэтому должна быть настороженность в плане проабортного менталитета у девочек-подростков.

В связи с широким обсуждением возможной роли гормонов репродуктивной системы в метаболизме костной ткани и патогенезе снижения МПК проанализированы корреляционные взаимосвязи уровня гормонов репродуктивной системы и показателей МПК.

Установленно наличие связи между уровнем эстрогенов и показателями МПК.

Также была получена статистически значимая связь между уровнем ФСГ и показателями МПК поясничного отдела позвоночника. ФСГ прямо регулировал костную резорбцию через остеокласты.

Особое внимание уделялось изучению связи между уровнем андрогенов и показателями МПК для выяснения возможной ассоциации уровня андрогенов и состояния костной ткани.

Важно отметить, что нами была выявлена корреляция между уровнем общего тестостерона в крови и уровнем свободного тестостерона в слюне.

Изменение пропорции и размеров матки на фоне нормализации гормонального гомеостаза и менструальной функции через 36 месяцев сопровождалось незначительными изменениями КМ и КШ. КМ в начале исследования составил $1,30 \pm 0,2$ в основной группе, а в группе сравнения он был несколько выше $1,5 \pm 0,4$, чем в основной и контрольной группах.

КШ в основной группе $1,40 \pm 0,3$ и сравнения $1,6 \pm 0,4$ был выше, чем в контрольной группе и был ниже 1,0 (Таблица 42, Рисунок 33).

За время наблюдения, отношение длины тела матки и длины шейки матки в основной группе и группе сравнения были несколько ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) (Таблица 42, Рисунок 33).

Таблица 42 – Эхографические характеристики размеров внутренних гениталий до лечения и через 36 месяцев ($M \pm m$) ($\frac{\text{до лечения}}{\text{через 36 месяцев}}$)

Размеры		Основная группа, n=92		Группа сравнения, n=84		Контрольная группа n=40	
		11-13 лет	14-16 лет	11-13 лет	14-16 лет	11-13 лет	14-16 лет
Тело матки	длина, см	$4,0 \pm 0,07$	$4,0 \pm 0,07^{\text{к\#}}$	$4,1 \pm 0,08^{\text{к}}$	$4,51 \pm 0,09^{\text{к\#}}$	$5,18 \pm 0,17$	$5,21 \pm 0,16$
		$4,88 \pm 0,07^{\#}$	$4,46 \pm 0,07^{\text{к\#}}$	$4,89 \pm 0,08$	$4,51 \pm 0,09^{\text{к\#}}$	$5,17 \pm 0,17$	$5,20 \pm 0,16$
	передне-задний, см	$2,64 \pm 0,12$	$2,75 \pm 0,13^{\text{к\#}}$	$2,58 \pm 0,13^{\text{к}}$	$2,72 \pm 0,13^{\text{к\#}}$	$3,12 \pm 0,14$	$3,24 \pm 0,15^{\#}$
		$2,94 \pm 0,12$	$2,75 \pm 0,13^{\text{к\#}}$	$2,98 \pm 0,13$	$2,72 \pm 0,13^{\text{к\#}}$	$3,15 \pm 0,14$	$3,20 \pm 0,15$
	ширина, см	$3,82 \pm 0,10$	$4,0 \pm 0,10^{\#}$	$3,96 \pm 0,14$	$4,10 \pm 0,14^{\#}$	$4,10 \pm 0,10$	$4,30 \pm 0,14$
		$3,92 \pm 0,13$	$4,12 \pm 0,13^{\#}$	$3,96 \pm 0,15$	$4,19 \pm 0,15^{\#}$	$4,15 \pm 0,19$	$4,30 \pm 0,18$
	КМ длина тела матки / длина шейки матки	$1,5 \pm 0,03$	$1,2 \pm 0,02^{\text{к\#}}$	$1,6 \pm 0,03^{\text{к}}$	$1,5 \pm 0,03^{\text{к\#}}$	$1,96 \pm 0,07$	$1,93 \pm 0,1$
		$1,49 \pm 0,03^{\text{к}}$	$1,40 \pm 0,02^{\text{к\#}}$	$1,49 \pm 0,03^{\text{к}}$	$1,40 \pm 0,03^{\text{к\#}}$	$1,96 \pm 0,07$	$1,93 \pm 0,1$
Шейка матки	длина, см	$3,26 \pm 0,07$	$3,18 \pm 0,07^{\text{к\#}}$	$3,29 \pm 0,08^{\text{к}}$	$3,22 \pm 0,07^{\text{к\#}}$	$2,64 \pm 0,13$	$2,70 \pm 0,12$
		$3,26 \pm 0,07^{\text{к}}$	$3,18 \pm 0,07^{\text{к\#}}$	$3,29 \pm 0,08^{\text{к}}$	$3,22 \pm 0,07^{\text{к\#}}$	$2,64 \pm 0,13$	$2,70 \pm 0,12$
	ширина, см	$1,94 \pm 0,03$	$2,20 \pm 0,04^{\text{к\#}}$	$1,91 \pm 0,04^{\text{к}}$	$2,00 \pm 0,06^{\text{к\#}}$	$2,58 \pm 0,14$	$2,69 \pm 0,13$
		$2,14 \pm 0,03^{\text{к}}$	$2,20 \pm 0,04^{\text{к\#}}$	$2,16 \pm 0,04^{\text{к}}$	$2,00 \pm 0,06^{\text{к\#}}$	$2,64 \pm 0,14$	$2,69 \pm 0,13$
	К2 длина шейки матки / ширина шейки матки	$1,68 \pm 0,05$	$1,45 \pm 0,04^{\text{к\#}}$	$1,70 \pm 0,05^{\text{к}}$	$1,60 \pm 0,06^{\text{к}}$	$1,00 \pm 0,07$	$1,00 \pm 0,04$
		$1,52 \pm 0,05^{\text{к}}$	$1,45 \pm 0,04^{\text{к\#}}$	$1,52 \pm 0,05^{\text{к}}$	$1,60 \pm 0,06^{\text{к}}$	$1,00 \pm 0,07$	$1,00 \pm 0,04$

Примечания:

1. ^к – статистически достоверная разница с подобным показателем контрольной группы ($p < 0,05$)
2. [#] – статистически достоверная разница с подобным показателем группы сравнения ($p < 0,05$)

Особое место в показателях здоровья девочек-подростков занимает состояние опорно-двигательного аппарата. Изучение патологии костной системы при НДСТ в возрастном аспекте позволяет выработать дифференциальные

подходы к своевременной диагностике и определению алгоритмов рациональной коррекции анатомо-функциональных нарушений.

Медицинская реабилитация патологии дегенеративно-дистрофического характера включала аппаратную физиотерапию, бальнеогрязелечение, массаж. Лечение НДСТ является комплексным и состоит не только в медикаментозной терапии, но и в соблюдении диеты и проведении физиотерапевтических процедур, семейной психотерапии, ЛФК, правильного режима дня. Важным пунктом лечения НДСТ является регулярная лечебная физкультура. Комплекс упражнений был подобран врачом ЛФК. Также была рекомендована умеренная физическая нагрузка, но не профессиональный спорт. При плоскостопии были подобраны специальные стельки.

Проведенные мероприятия способствовали нормализации кальция с мочой и понижению активности щелочной фосфатазы (Рисунок 34, Рисунок 35).

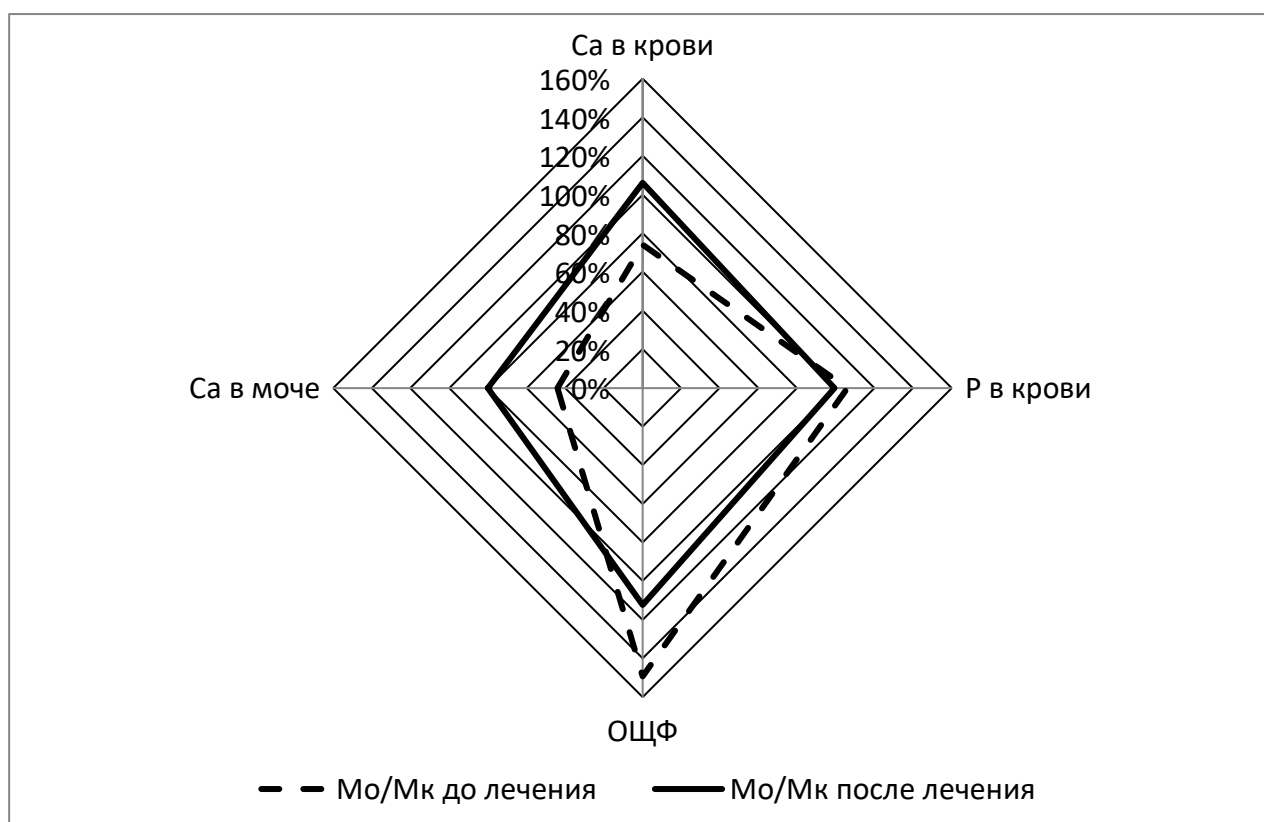


Рисунок 34 – Показатели фосфорно-кальциевого обмена у обследованных девочек-подростков основной группы, нормированные по показателям контрольной группы, до и после лечения

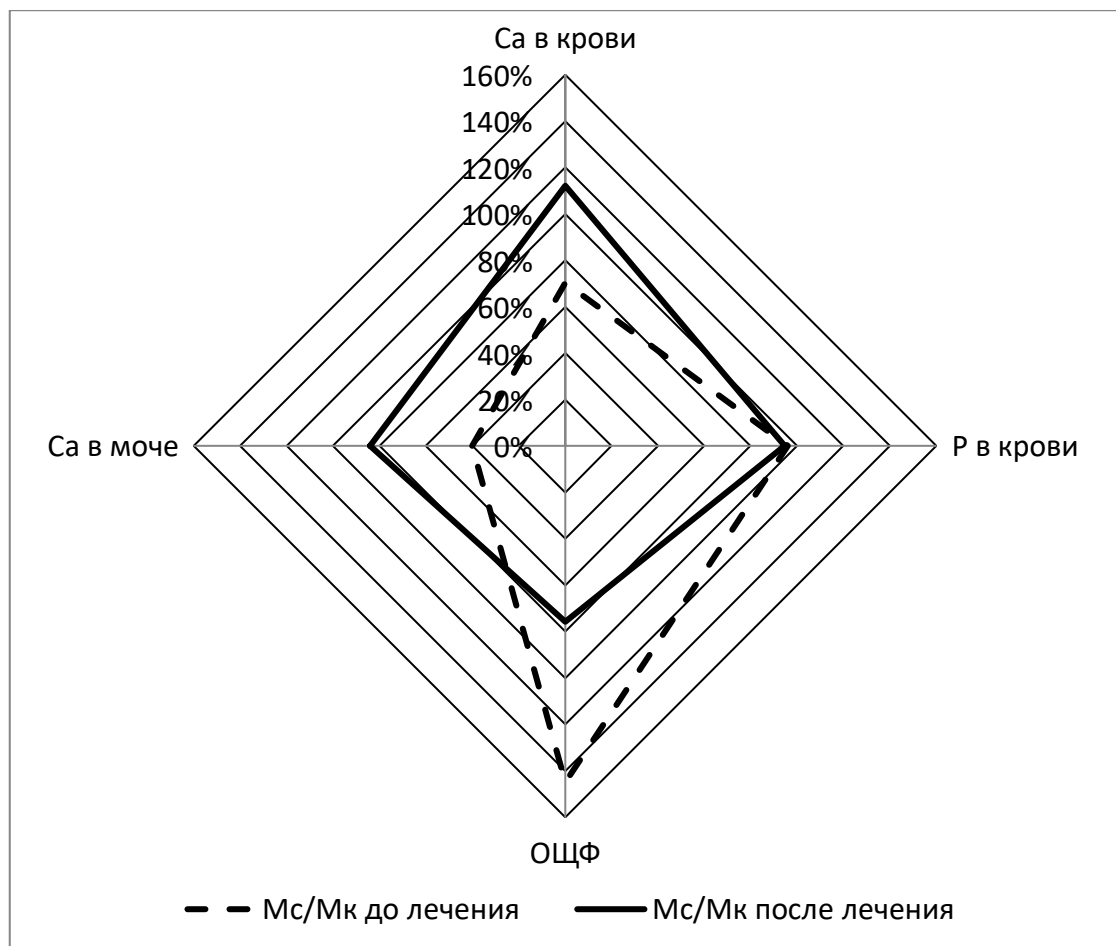


Рисунок 35 – Показатели фосфорно-кальциевого обмена у обследованных девочек-подростков группы сравнения, нормированные по показателям контрольной группы, до и после лечения

В данном исследовании повышение ОЩФ до лечения и ее снижение после лечения, но она не достигла нормы контрольной группы. Это можно объяснить помимо изменений минеральной плотности кости, наличием у этих девочек-подростков заболеваний ЖКТ.

Было изучено состояние и факторы снижения минеральной плотности костной ткани у девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Состояние костной ткани отражает качество общего развития подростков, их функциональный статус, а также уровень общего здоровья. Соединительная ткань является одной из наиболее распространенных тканей организма. Мезенхимальное

происхождение имеют кровь и сосуды, гладкие мышцы, кости и хрящи, структурные компоненты различных органов. Несвоевременная диагностика метаболических нарушений в кости приводит к формированию необратимых изменений со стороны скелета, поскольку именно в пубертатном возрасте происходит активное накопление пиковой костной массы. Быстрое увеличение костной массы характерно для пубертатного периода, что связано с повышением секреции половых гормонов, при этом, низкий уровень половых гормонов, позднее начало менструации, первичная и вторичная аменорея снижают пик костной ткани. Проявления дисфункции минерального гомеостаза зависят от выраженности гипоестрогении, ассоциируются с усилением костной резорбции и клинически выражаются остеопеническим синдромом.

Проведение лучевой денситометрии позволило достоверно измерить костную массу и минеральную плотность костной ткани, которая выразилась в показателях Z. Денситометрия является достоверным методом исследования и прогнозирования возможных переломов в будущем.

На основании исследования биохимических показателей фосфора, щелочной фосфатазы в крови, кальция в суточной моче были выявлены факторы риска остеопенического синдрома. Фосфорно-кальциевый обмен в крови у обследованных девочек-подростков соответствовал норме. Содержание кальция в моче было ниже показателей нормы. У девочек-подростков с отягощенным генеалогическим анамнезом было выявлено повышенное содержание щелочной фосфатазы. После лечения эти показатели улучшились.

Традиционно считалось, что органы репродуктивной системы являются мишенями для половых гормонов у женщин. Однако в 40-х годах XX века F. Albright и E. Reifenshtein указали на роль половых стероидов в регуляции роста, формировании и сохранении скелета. И впервые было высказано предположение о роли эстрогендефицита в развитии остеопороза после овариэктомии. В конце 80-х годов XX века были обнаружены рецепторы к половым гормонам на костных клетках, что позволило отнести костную ткань к органу-мишени половых гормонов наравне с маткой и молочными железами. Большинство исследований

посвящено изучению роли гипоестрогении в снижении минеральной плотности костной ткани у женщин в пери- и постменопаузе. Однако крайне мало работ, посвященных роли дефицита половых гормонов у молодых женщин с гипогонадизмом/амеореей.

У большинства пациенток с амеореей наблюдались высокие темпы снижения минеральной плотности кости – от 3 до 14% в год, что сопровождалось повышением риска переломов. Общепринято мнение, что изменения в скелете при гипогонадизме происходят главным образом в связи с дефицитом эстрогенов.

Таким образом, весьма актуальным представляется уточнение состояния МПК у девочек-подростков с разными формами амеореи в сопоставлении с семейным анамнезом, гормональным статусом, длительностью амеореи.

Состояние костной ткани, которая имеет мезенхимальное происхождение, отражает качество общего развития подростков, их функциональный статус, а также уровень общего здоровья. Быстрое увеличение костной массы, интенсивное ремоделирование характерно для пубертатного периода, что связано с повышением секреции половых гормонов, при этом, низкий уровень половых гормонов, позднее начало менструаций, первичная и вторичная амеорея снижают пик костной ткани. Проявления дисфункции минерального гомеостаза зависят от выраженности гипоестрогении, ассоциируются с усилением костной резорбции и клинически выражаются остеопеническим синдромом.

В настоящее время достаточно изучены и систематизированы факторы снижения минеральной плотности костной ткани у детей и подростков, но сведения о состоянии минеральной плотности костной ткани у девочек-подростков с НДСТ и нарушением менструального цикла единичные, разрозненные.

Проведение в последние десятилетия фундаментальные исследования микроэлементов выявили их значимость в биохимических процессах, лежащих в основе формирования соединительной ткани. Доказано, что многие микроэлементы являются неотъемлемыми компонентами ферментных систем, от

активности которых зависят метаболизм соединительной ткани, процессы синтеза и ремоделирования ее структурных компонентов.

В настоящее время доказано влияние дефицита магния на структуру соединительной и костной ткани, в частности, на коллаген, эластин, протеогликаны, коллагеновые волокна, а также на минирелизацию костного матрикса. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что воздействие дефицита магния на соединительную ткань приводит к замедлению синтеза всех структурных компонентов, усилению их деградации, что значительно ухудшает механические характеристики ткани.

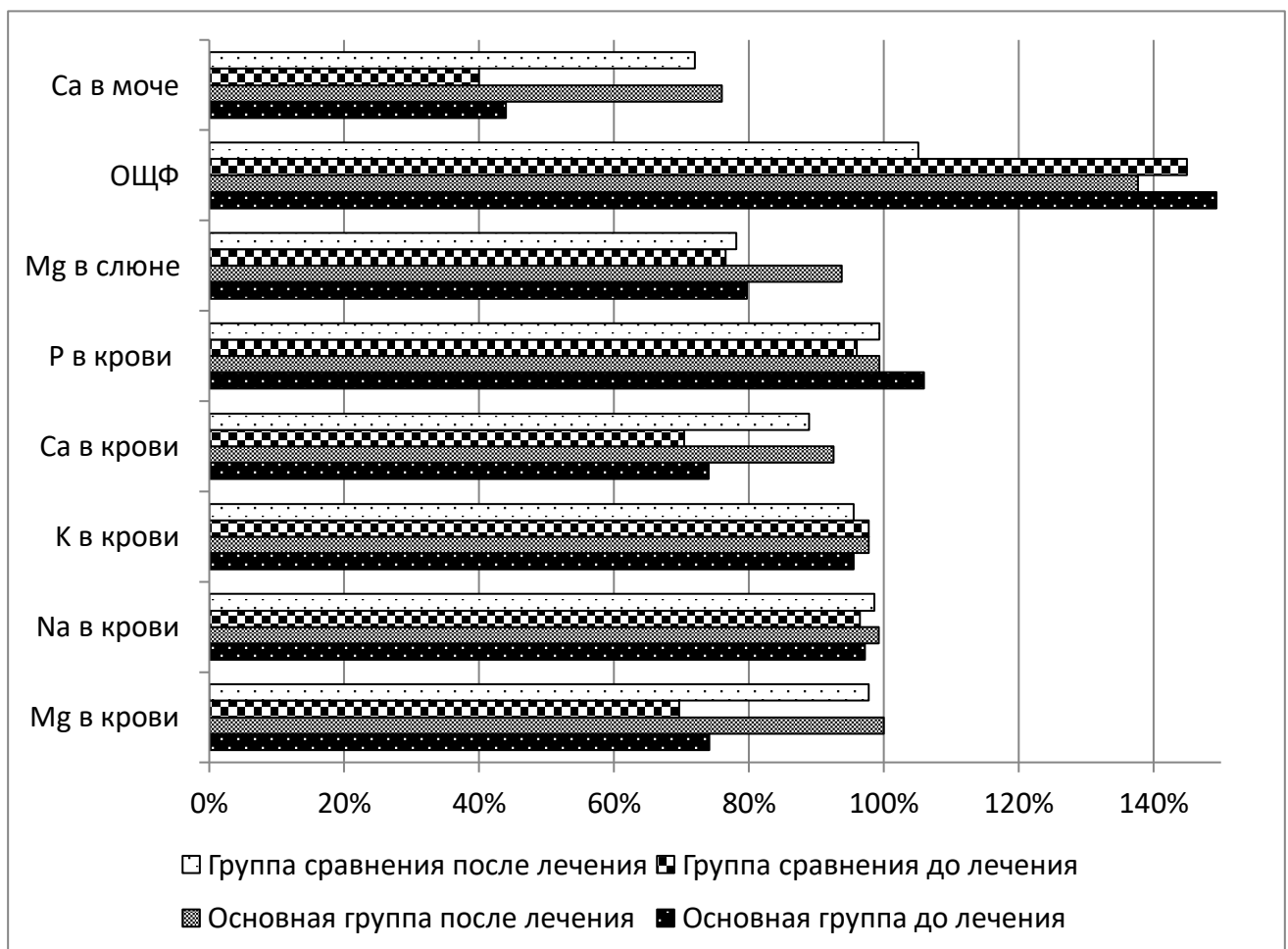


Рисунок 36 – Содержание электролитов у девочек-подростков до и после лечения, нормированное по содержанию электролитов в контрольной группе

Таблица 43 – Содержание электролитов у девочек-подростков до лечения, через 12 месяцев лечения, через 36 месяцев лечения

Электролиты	Основная группа n=92			Группа сравнения n=84			Контрольная группа n=40
	до лечения	через 12 месяцев	через 36 месяцев	до лечения	через 12 месяцев	через 36 месяцев	
Mg в крови, ммоль/л	0,66±0,20	0,72±0,1	0,89±0,01	0,62±0,20	0,79±0,1	0,87±0,1	0,89±0,01
Na в крови, ммоль/л	138±0,5	139±0,1	141±0,3	137±0,5	139±0,1	140±0,2	142±1,0
K в крови, ммоль/л	4,2±0,5	4,3±0,1	4,4±0,1	4,4±0,06	4,3±0,1	4,3±0,1	4,5±0,1
Ca в крови, ммоль/л	2,0±0,1	2,3±0,1	2,6±0,1	1,9±0,1	2,4±0,1	2,5±0,1	2,7±0,1
P в крови, ммоль/л	1,4±0,4	1,5±0,3	1,5±0,2	1,4±0,2	1,5±0,1	1,5±0,1	1,5±0,5
Mg в слюне, ммоль/л	0,51±0,29	0,59±0,1	0,60±0,1	0,49±0,28	0,50±0,1	0,59±0,1	0,64±0,32
ОЩФ, ед/л	412±20	370±10	290±10	400±20	390±20	290±10	276±60,0
Ca в моче, ммоль/л	1,1±0,1	1,8±0,1	2,2±0,1	1,0±0,1	1,9±0,1	2,1±0,1	2,5±0,6

Примечание – Доверительный интервал результатов отдельных измерений t даётся с уровнем значимости $p = 0,05$. Для нормального распределения при $N = 92$ дисперсия скоса $D(A) = \frac{6(N-1)}{(N+1)(N+3)} = 0,062$, дисперсия эксцесса $D(E) = \frac{24(N-2)(N-3)N}{(N-1)^2(N+3)(N+5)} = 0,232$. Все распределения можно рассматривать как нормальные, так как для всех факторов $|A| < 3\sqrt{D(A)} = 0,746$ и $|E| < 3\sqrt{D(E)} = 2,407$. Доверительный интервал результатов отдельных измерений t даётся с уровнем значимости $p = 0,05$. Для нормального распределения при $N = 84$ дисперсия скоса $D(A) = \frac{6(N-1)}{(N+1)(N+3)} = 0,067$, дисперсия эксцесса $D(E) = \frac{24(N-2)(N-3)N}{(N-1)^2(N+3)(N+5)} = 0,251$. Все распределения можно рассматривать как нормальные, так как для всех факторов $|A| < 3\sqrt{D(A)} = 0,779$ и $|E| < 3\sqrt{D(E)} = 2,505$.

Фосфор – элемент, обмен которого тесно связан с метаболизмом кальция и принимает участие в обеспечении организма энергией 80–85% фосфора входит в состав скелета, остальное количество распределено между тканями и жидкостями организма. Содержание фосфора в циркулирующей плазме зависит от интенсивности всасывания его в кишечнике, а также от функции почек, процессов обмена веществ в костной ткани, характера питания.

После проведенного лечения показатели электролитов были практически приведены к норме, о чем свидетельствуют данные Таблицы 43, Таблицы 44 и схематически изображено на Рисунке 36.

Таблица 44 – Корреляционная матрица изменения показателей электролитов в процессе лечения у девочек-подростков, рассчитанная с использованием параметрического метода Пирсона

	Mg в крови	Na в крови	K в крови	Ca в крови	P в крови	Mg в слюне	ЩФ	Ca в моче
Mg в крови	1							
Na в крови	1,00	1						
K в крови	0,96	0,98	1					
Ca в крови	0,96	0,98	1,00	1				
P в крови	0,70	0,76	0,87	0,87	1			
Mg в слюне	0,77	0,82	0,91	0,91	0,99	1		
ЩФ	-1,00	-1,00	-0,98	-0,98	-0,76	-0,83	1	
Ca в моче	0,91	0,94	0,99	0,99	0,93	0,96	-0,94	1

Примечания:

1. Для всех значений уровень значимости $p = 0,05$.
2. При значениях коэффициента корреляции меньше 0,3 корреляционная связь считается слабой, от 0,3 до 0,5 – умеренной, от 0,5 до 0,7 – заметной, от 0,7 до 0,9 – высокой, больше 0,9 – **весьма высокой**. Таким образом, для всех электролитов получен коэффициент корреляции, соответствующий высокий или весьма высокой корреляционной связи

Под влиянием проведенного курса санитарно-курортной реабилитации исчезли полностью симптомы интоксикации у 67,5% и уменьшились проявления аллергии (33,8%), улучшилось состояние носоглотки и дыхание через нос, исчезли выделения. Значительное улучшение здоровья отмечалось у 8,7% девочек-подростков, улучшение – у 77,6%, без перемен – у 13,7%.

При первичном опросе значительная часть девочек-подростков (46,2%) выражала жалобы на утомляемость, эмоциональную лабильность, общую слабость, метеочувствительность, нарушение сна, повышенную потливость, чувство нехватки воздуха, что дало основание заподозрить у них вегетативную дисфункцию. Для девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани были характерными адаптивные расстройства в виде вегетативных нарушений, проявляющиеся непосредственно после физического и психического напряжения: тахикардия – 36,2% и 28,7%; гипергидроз – 22,5% и 12,5%; головокружение – 25,0% и 18,7%; ощущение тяжести в голове – 7,5% и 6,2% соответственно (Таблица 45).

Таблица 45 – Динамика показателей адаптивных расстройств и расстройств эмоционально-волевой сферы у часто болеющих девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне дисплазии соединительной ткани (абс., %) до и после лечения ($\frac{\text{до лечения}}{\text{после лечения}}$)

Показатели	Основная группа n=80			Контрольная группа n=20		
	Абс.	%		Абс.	%	
Вегетативные нарушения						
Тахикардия	$\frac{28}{10}$	$\frac{62,2}{22,2}$	$\frac{30,4}{10,9}$	$\frac{6}{1}$	$\frac{17,1}{2,8}$	$\frac{15,0}{2,5}$
Гипергидроз	$\frac{16}{4}$	$\frac{35,5}{8,8}$	$\frac{17,4}{4,3}$	$\frac{3}{0}$	$\frac{8,5}{0}$	$\frac{7,5}{0}$
Головокружение	$\frac{19}{2}$	$\frac{42,2}{5,7}$	$\frac{20,7}{2,2}$	$\frac{1}{0}$	$\frac{2,85}{0}$	$\frac{2,5}{0}$
Ощущение тяжести в голове	$\frac{7}{0}$	$\frac{15,5}{0}$	$\frac{7,6}{0}$	$\frac{1}{0}$	$\frac{2,85}{0}$	$\frac{2,5}{0}$
Психоэмоциональный статус						
Нейротизм	$\frac{26}{8}$	$\frac{57,7}{17,7}$	$\frac{28,3}{8,7}$	$\frac{29}{10}$	$\frac{64,4}{22,2}$	$\frac{72,5}{25,0}$
Тревожность	$\frac{15}{5}$	$\frac{33,3}{11,1}$	$\frac{16,3}{5,4}$	$\frac{21}{7}$	$\frac{46,6}{15,5}$	$\frac{52,5}{17,5}$
Страхы	$\frac{19}{4}$	$\frac{42,2}{8,8}$	$\frac{20,7}{4,3}$	$\frac{34}{8}$	$\frac{75,5}{17,7}$	$\frac{85,0}{20,0}$
Нарушения в поведении	$\frac{3}{2}$	$\frac{6,6}{4,4}$	$\frac{3,3}{2,2}$	$\frac{1}{0}$	$\frac{3,1}{0}$	$\frac{2,5}{0}$

Психодиагностические исследования выявили у девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани и без фонового заболевания наиболее высокие показатели по шкалам: астенические реакции – 23,7% и 16,2%; высокая тревожность – 23,7% и 12,5%. Эмоциональная лабильность наблюдалась у 8,6% и 1,8%; нарушение сна – у 17,5% и 8,7%.

Показатель нейротизма отражает лабильность центральной нервной системы. Отмечено, что показатель «поведенческие нарушения» не имеет существенных различий между группами, что связано с возрастными особенностями обследуемого контингента (Рисунок 37, Рисунок 38).

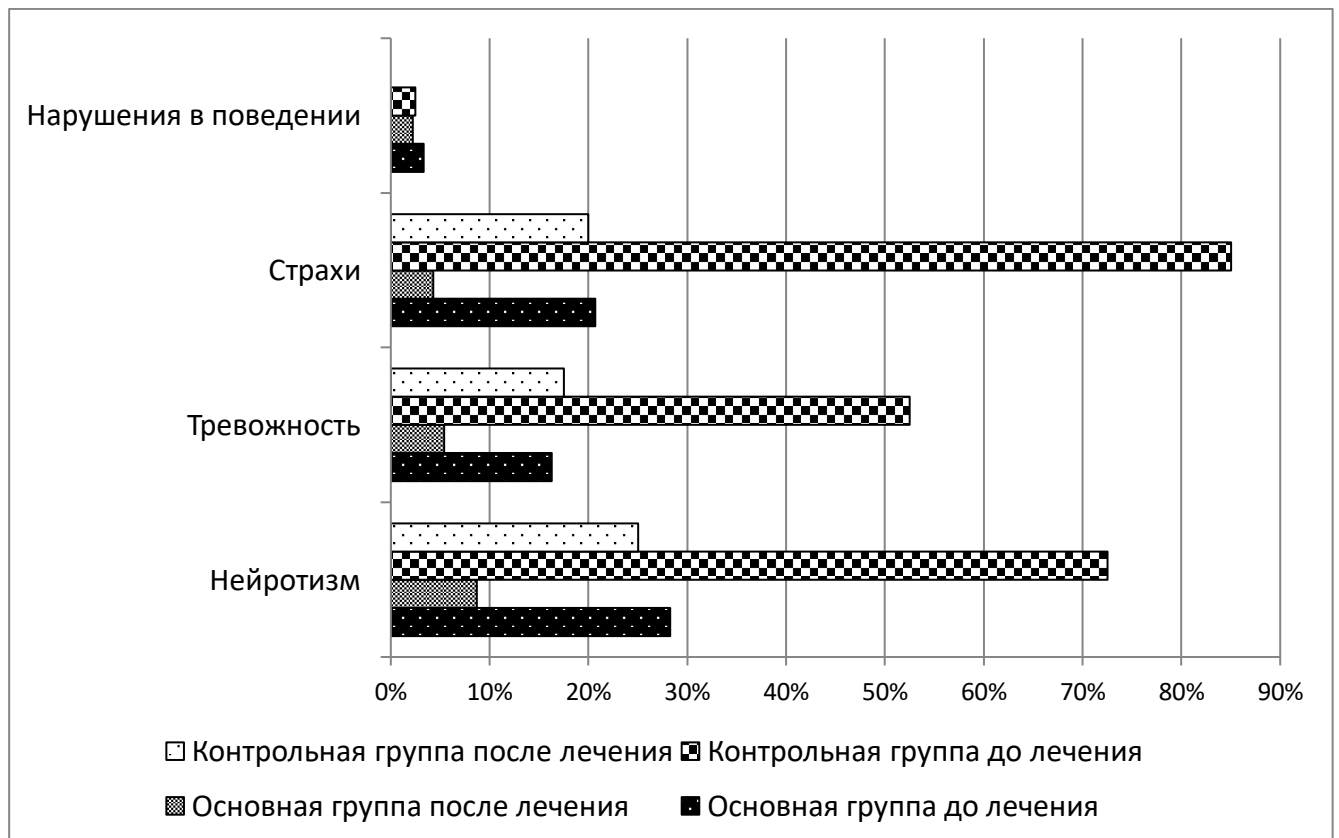


Рисунок 37 – Динамика показателей расстройств эмоционально-волевой сферы у часто болеющих девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне дисплазии соединительной ткани

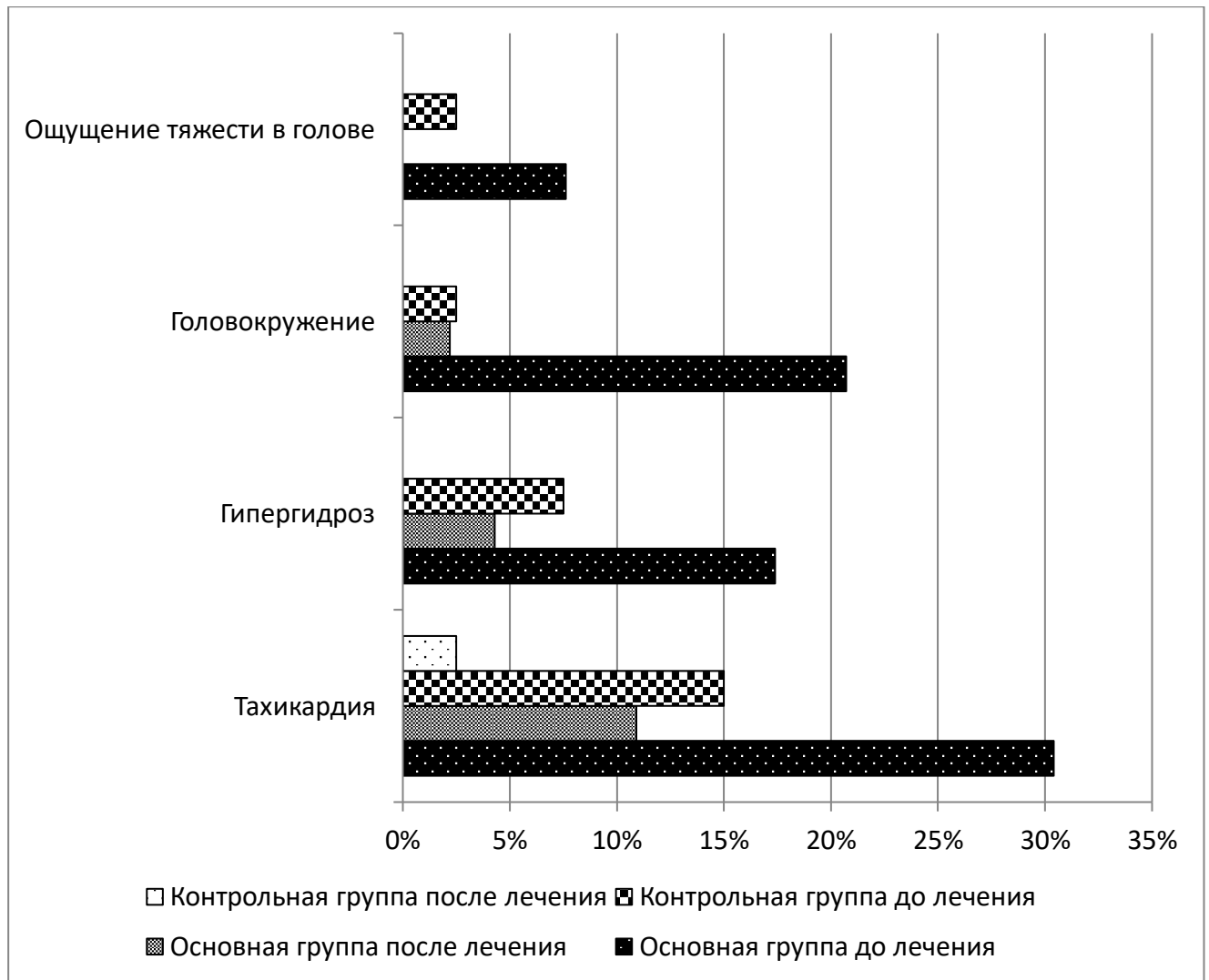


Рисунок 38 – Динамика показателей адаптивных расстройств у часто болеющих девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне дисплазии соединительной ткани

Для предупреждения хронического состояния психоэмоционального напряжения (ПЭН) в качестве основного метода мы использовали психотерапевтическую систему первичной профилактики Б. Д. Кравасарского (Рисунок 37, Рисунок 38). Индивидуальные формы психотерапии позволяют разрешить внутренние конфликты индивида и устранить ПЭН.

Применение семейной психотерапии было направлено на разрешение семейных проблем и изменение сложившихся условий воспитания с восстановлением функционального единства семьи. Важное значение имеет систематическое распространение психогигиенических знаний, необходимых для

создания у подростков элементарных представлений о роли нарушений отношений с родителями, сверстниками или педагогами и внутренних конфликтов в возникновении ПЭН. Этим же пациентам была проведена и вторичная профилактика, представляющая систему лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение возможности повторного возникновения ПЭН. К числу таких мероприятий следует отнести раннюю диагностику, раннее начало поэтапной психотерапии в комплексном лечении больных для достижения полной редукции ПЭН.

Применение седативных фитопрепаратов, таких как персен, деприм и санасон, снижает уровень ПЭН у всех пациенток. У 67 (88,1%) пациенток с НМЦ при НДСТ на фоне хронического стресса, получивших первичную и вторичную психопрофилактику, в дальнейшем рецидивов не наблюдалось. У 9 (11,8%) больных, ранее лечившихся по поводу данного заболевания, возникали рецидивы, что было взаимосвязано с формированием патологических черт характера (Таблица 45).

Им была проведена третичная психопрофилактика, представляющая реабилитационно-профилактическую работу, направленную на предупреждение динамических изменений характерологической структуры и восстановления социальной (школьной) адаптации. Степень ее восстановления зависела как от развития физиологических компенсаторных механизмов, так и от отношения к болезни, ее отражения в переживаниях на различных этапах лечения. Необходимой предпосылкой для успешного восстановления трудоспособности являлась медицинская реабилитация, включающая комплекс психотерапевтических воздействий (индивидуальную рациональную и групповую психотерапию в малой группе).

Коррекция масштаба переживания болезни, правильное понимание физиологических изменений в организме помогает больным объективно оценивать свое состояние, что способствует формированию положительной личностной установки на учебную деятельность.

В целях профилактики было организовано диспансерное (динамическое) наблюдение за этой группой больных, предрасположенных к возникновению НМЦ на фоне хронического стресса. В эту группу входили пациентки, у которых при обследовании выявились факторы риска I порядка. К ним относятся акцентуации характера. Возможные возникновения НМЦ у девочек-подростков на фоне хронического стресса нарастали при наличии факторов риска II и III порядков – непатологических реакций и состояний, патологических и условно-патологических воздействий среды, семейно-наследственной отягощенности, внутриутробной и перинатальной вредности, психических травм в анамнезе.

На санаторно-курортном этапе лечебно-оздоровительные мероприятия включали: медикаментозную и физиотерапевтическую терапию (для лечения основного заболевания), а также психотерапию, выступающую в роли комплексного лечебного воздействия с целью коррекции расстройств эмоционально-волевой сферы.

Данный вид терапии включал групповую психокоррекцию, которая применялась с целью профилактики нарушений поведения и социальной адаптации. Основными элементами психотерапии являлись: игровая терапия, сказкотерапия и ролевая игра. Цель тренинговой работы сводилась к развитию самосознания участников для коррекции эмоциональных нарушений на основе внутренних и поведенческих изменений.

У всех девочек-подростков, прошедших санаторно-курортное лечение, отмечалась положительная динамика показателей вегетативных и психо-эмоциональных нарушений. Для девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани характерны более выраженные вегетативные нарушения (тахикардия, головокружение) и изменения, происходящие на психо-эмоциональном уровне, ведущими среди которых были астения и тревожность. У всех часто болеющих девочек-подростков с нарушением менструального цикла эти показатели снизились по сравнению с исходным уровнем в 3,0 раза.

Следовательно, психологические характеристики данного контингента девочек-подростков в большинстве случаев указывают на высокий уровень невротизации и дезадаптации, тревожности и астенических проявлений.

В системе комплексной медико-психологической реабилитации психотерапия должна являться составной частью лечения и профилактики невротической симптоматики у часто болеющих девочек-подростков с нарушением менструального цикла особенно на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Учет особенностей личности данного контингента девочек-подростков позволит эффективно решать вопросы их реабилитации и немедикаментозного лечения.

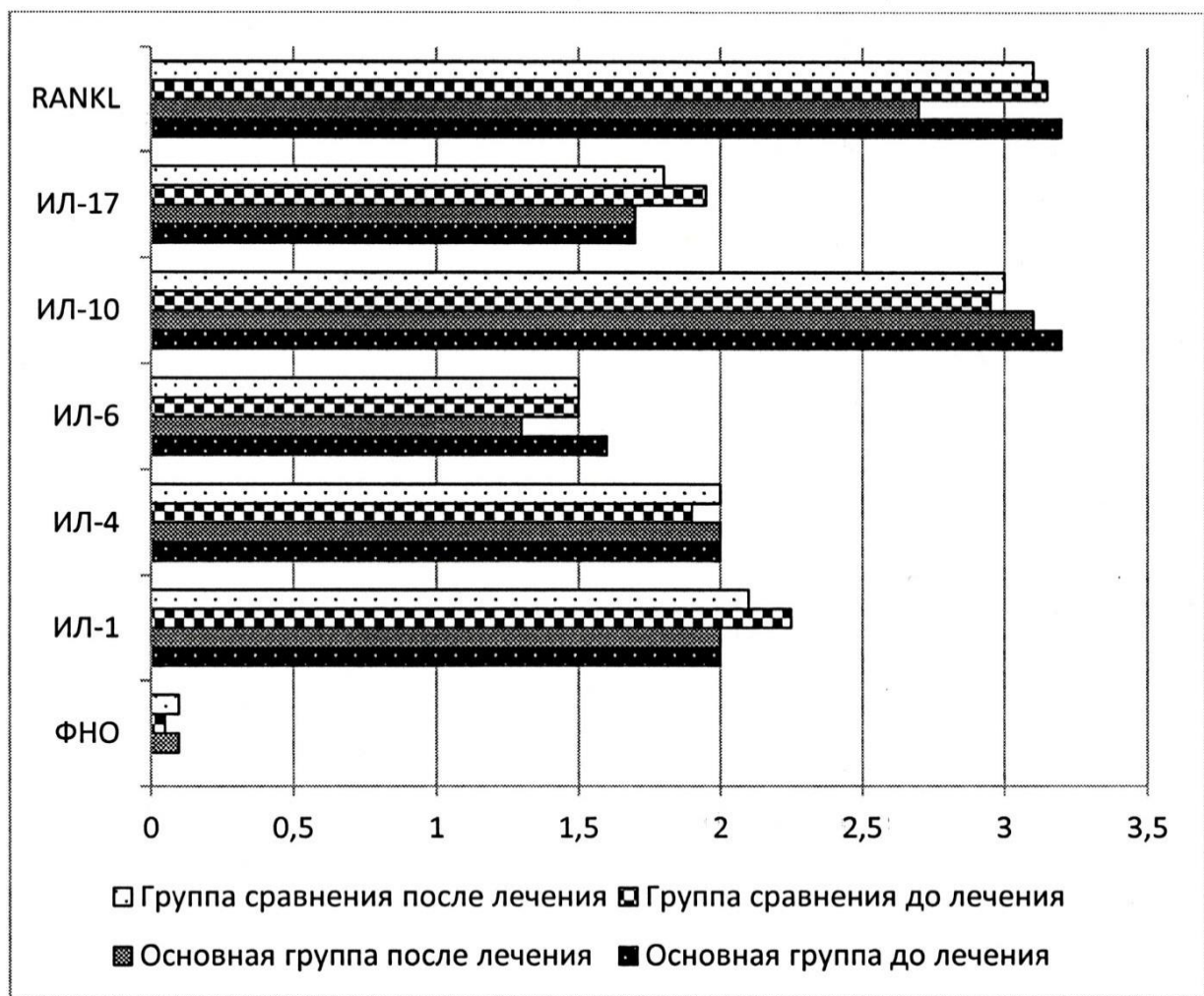


Рисунок 39 – Содержание цитокинов у девочек-подростков до и после лечения

У девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ после проведенного лечения имеют место положительная корреляция уровней IL-6 с концентрациями OPG и RANKL (Таблица 46, Рисунок 39). Параллельное увеличение уровня IL-6 свидетельствовало о компенсаторной реакции, направленной на стимуляцию синтеза коллагена и ускорение созревания фибробластов, в определенной мере способствуя предупреждению развития выраженных диспластических изменений и осложнений.

Таблица 46 – Различие по содержанию цитокинов в сыворотке крови девочек-подростков здоровых и больных с НМЦ на фоне НДСТ

Цитокины Пг/мл	Значения медианы и квартилей Q_1 ; Me ; Q_3 среди девочек- подростков		Вероятность принадлежности групп к одной генеральной совокупности	
	здоровых (n=40)	с НМЦ и НДСТ (n=176)	Непараметрический критерий Манна- Уитни	Параметрический критерий Стьюдента
IL-1-β	1,55; 1,90; 2,50	1,40; 2,15; 2,85	$p>0,05$	0,04
IL-4	1,10; 1,85; 2,55	1,30; 1,95; 2,65	$p>0,05$	0,48
IL-6	0,60; 1,05; 1,35	1,40; 1,60; 1,85	$p<0,05$	0,00
IL-10	2,00; 2,30; 3,75	2,10; 3,10; 4,25	$p>0,05$	0,00
IL-17-A	0,80; 1,45; 2,35	1,10; 1,90; 2,80	$p>0,05$	0,00

Продолжение Таблицы 46

Цитокины Пг/мл	Значения медианы и квартилей Q_1 ; Me ; Q_3 среди девочек- подростков		Вероятность принадлежности групп к одной генеральной совокупности	
	здоровых (n=40)	с НМЦ и НДСТ (n=176)	Непараметрический критерий Манна- Уитни	Параметрический критерий Стьюдента
TNF-α	0,05; 0,10; 0,35	0,04; 0,10; 0,30	$p > 0,05$	0,18

Примечание – Если $p < 0,05/3 = 0,017$ (с учётом поправки Бонферрони), то принято считать, что выборки относятся к двум разным совокупностям.

Механизмы нарушений процессов коллагенообразования у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ отражают, в первую очередь, недостаточное влияние половых гормонов. 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.

Таким образом, современные подходы к профилактике нарушений функции репродуктивной системы у девочек-подростков на фоне НДСТ подразумевают изучение генома пациенток и выявление предикторов риска кровотечений и риска тромбогенных событий, что позволяет улучшить течение пубертатного периода, становление и реализацию репродуктивной функции путем своевременной медикаментозной коррекции указанных состояний и немедикаментозного воздействия.

Факторами риска нарушений функции репродуктивной системы у пациенток с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений

соединительной ткани считались: генетические (изменения генома), анамнестические (семейный, онкологический, личный гинекологический, акушерский и репродуктивный анамнез), клинические (гематологические иммунологические, гормональные, инфицирование генитального тракта, эхографические).

Функциональная активность органов репродуктивной системы определялась по уровню лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов, эстрадиола, пролактина, тестостерона, на 5-й день менструального цикла, и прогестерона на 21–22-й день менструального цикла, особенностью личного анамнеза пациенток с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани являлись более частое дисгармоничное половое и физическое развитие, стойкий характер расстройств менструаций в пубертатном периоде.

Неклассифицируемый фенотип наследственных нарушений соединительной ткани у подростков и молодых женщин ассоциирован с высокой частотой воспалительных заболеваний наружных и внутренних половых органов вирусно-бактериальной природы.

При профилактических осмотрах девочек-подростков важно выявить и провести оценку выраженности неклассифицируемого фенотипа наследственных нарушений соединительной ткани для выделения их в группу риска нарушений функции репродуктивной системы и диспансерного наблюдения.

При выявлении расстройств менструаций в обследование девочек-подростков следует включить определение коэффициента тромбогеморрагических событий, с учетом которого можно дополнить обследование оценкой гемостазиограммы и генетических маркеров тромботических событий по показаниям. Необходимо обязательное проведение профилактических мероприятий и корригирующей ритм и характер менструаций терапии с учетом доминирующего типа изменений в системе гемостаза.

При передаче девочки-подростка в возрасте 18 лет во взрослую амбулаторно-поликлиническую сеть гинеколог детского и подросткового возраста должен представить участковому акушеру-гинекологу информацию о типе наследственных нарушений соединительной ткани, особенностях личного и семейного анамнеза с указанием тромбозов и/или геморрагических событий, онкологических и эндокринных заболеваний, о характере расстройств менструаций, гинекологических заболеваниях, особенно вирусно-бактериальной природы, оперативных вмешательствах и выявленных отклонениях в системе гемостаза.

Выводы:

- Своевременное проведение реабилитации, диспансеризации и психопрофилактики у девочек-подростков с НМЦ при НДСТ позволяет снизить удельный вес дальнейших осложнений: нарушений репродуктивной функции и бесплодия у будущих женщин-матерей, что способствует быстрейшему выздоровлению и поэтапной подготовке к материнству. У 12 пациенток основной группы 17–20 лет (16,7%) и 5 пациенток группы сравнения (8,2%) наступила плановая беременность, закончившаяся нормальными родами.
- Следует отметить, что особое внимание в последние годы исследователи уделяют цитокинам, которые участвуют в формировании и регуляции защитных реакций организма и его гомеостаза.
- Изучив биологическое действие цитокинов после проведенного лечения, мы обратили внимание на состояние группы заболеваний системы пищеварения и мочевыделительной системы, которые находились вне обострения, то есть проведенное лечение дало положительный эффект и за время исследования (12, 36 месяцев) обострений вышеперечисленных заболеваний не было.

- По результатам исследования фосфоро-кальциевого обмена уровень кальция и фосфора соответствовал возрастной норме. Повышения активности щелочной фосфатазы не отмечалось.
- Отмечено повышение суточной экскреции кальция с мочой.
- Переломов костной ткани у обследованных девочек-подростков за время обследования (12, 36 месяцев) не было.
- Регулярное наблюдение и лечение у стоматологов дало положительный эффект – не было ни одного случая обострения заболевания кариесом.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Американские ученые Нейл Хоув и Вильям Штраус в 1991 году обосновали теорию поколений, что каждые 20 лет появляется новое поколение. К российской действительности предложенную модель адаптировали социологи Ю.А. Левада, В.В. Гаврилюк, Н.А. Трикоз, психолингвист Е. Шамис, доктор психологических наук В.И. Пищик.

Сегодня в науке широко используются междисциплинарные исследования, которые предполагают изучение одного и того же объекта во взаимодействии различных дисциплин, отражают государственную политику по отношению к детям, сложившийся опыт учебно-воспитательной работы детских и подростковых учреждений, систему медицинского обслуживания и другие социальные направления. Это нашло свое отражение при изучении состояния здоровья подрастающего поколения и выявления факторов риска. Учеными установлено, что для каждого возрастного периода характерен специфический набор факторов, определяющих здоровье. Так, понятие «поколение» присутствует во многих сферах науки, затрагивающих различные вопросы развития общества. «Младшее поколение», представляющее собой социально-демографическую группу населения, возрастные границы которой составляют от рождения до 17 лет (включительно). Она состоит из нескольких значительно различающихся по своим характеристикам групп (до 1 года, дошкольники, дошкольники, младшие школьники, подростки) и отличается от других групп наследственным уровнем здоровья, физиологической незрелостью. В связи с этим необходимо повысить психологический статус этой группы, чтобы пережить кризисы, понизить уровень тревожности.

На сегодняшний день представителями поколения Z являются дети и молодые люди в возрасте от 0 до 20 лет. За последние 10–15 лет изменилась структура патологии у детей. Обсуждается вопрос о формировании нового неэпидемического типа патологии у детей с преобладанием хронических неинфекционных заболеваний, развитием полиорганной патологии, начиная с

раннего возраста, особенно у детей с отягощенным антенатальным периодом. В генезе патологии центральной и вегетативной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной, органов пищеварения, мочевыделения, опорно-двигательного аппарата лежат диспластические нарушения соединительной ткани вследствие дисморфогенеза в результате мультифакторного воздействия на генетический аппарат плода в период его внутриутробного развития (Тимофеева Е. П., Рябиченко Т. И., 2015; Ильина И. К., 2013).

Генерализованный характер поражения соединительной ткани предопределяет также нарушения репродуктивной системы. Манифестация недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков часто выявляется в период полового созревания в виде различных нарушений менструальной функции (Кудинова Е. Г., Мартынов А. И., 2013). Данные исследователей о распространенности НДСТ в популяции колеблются от 13 до 85% (Стяжкина С. Н., 2016; Каляева Г. Ю. с соавт., 2014). В разных группах детского населения частота выявления синдрома НДСТ колеблется в пределах 26–80% (Егорова Э.Е. с соавт., 2016). Так, по данным Н. Я. Доценко и соавт. от 74% до 85% детей школьного возраста имеют различные признаки НДСТ.

Подобный разброс свидетельствует о том, что НДСТ остается недостаточно изученной проблемой, что обусловлено ее клинической гетерогенностью, отсутствием единой терминологии, общепринятых критериев диагностики и оценки степени тяжести. В последнее десятилетие интерес к данной проблеме чрезвычайно возрос, что во многом обусловлено модифицирующим и, как правило, негативным влиянием данной патологии на течение, прогноз и лечение самых различных соматических заболеваний, увеличением частоты аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Проблеме НДСТ посвящено большое количество работ отечественных и зарубежных авторов, в которых изучалась распространённость различных внешних фенотипических признаков НДСТ, их информативность и связи с изменениями соединительнотканного каркаса внутренних органов (Земцовский Э. В., 2007). Проведены исследования патологического влияния НДСТ на систему

пищеварения (Горбунова В. Н., 2006), систему дыхания (Нестеренко З. В., 2010) и вегетативную нервную систему (Морозов Д. А., 2006), так как генетически изменённый фибриллогенез является одной из основ нарушения структуры и функции различных органов и систем. Установлены отчетливые изменения метаболизма, свойственные при диспластических процессах, включающие нарушения белкового и минерального обмена (Торшин И. Ю., 2008; Спивак Е.М., 2010).

Повышенный уровень аутоантител к коллагену у детей и их родителей как маркер НДСТ, вероятно, лежит в основе наследственной предрасположенности к формированию соединительнотканых нарушений у последующего поколения. Функциональная неполноценность волокон соединительной ткани может вначале не проявляться, но патологический материал способен накапливаться в поколениях, и у членов семьи выявляется то один, то другой признак (Калмыкова А.С., 2016).

Пубертатный период у девочки-подростка выполняет роль естественной функциональной нагрузочной пробы, как дестабилизирующий фактор гипоталамической дефектности и усиления врождённой неполноценности соединительной ткани. С момента полового созревания в организме девочек значительно увеличивается продукция овариальных стероидов, влияющих на интенсивность образования коллагена, эластина и функционирование матричных металлопротеиназ в тканях репродуктивных органов.' Пациенток с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани отличает носительство полиморфизмов генов рецепторов эстрогенов и коллагена, что высказывается в ряду возможных причин развития гипоталамической дисфункции.

При преобладании нарушений формирования соединительнотканых элементов мозга и краниальных сосудов у девочек наблюдаются характерные расстройства менструаций по типу олигоменореи и признаки гипоталамической дисфункции. В ряде работ показана распространенность нейроэндокринных расстройств в виде нарушений менструального цикла и предменструального

синдрома, высокая частота гипоестрогенного гормонального фенотипа и овариальных дисфункций у девочек с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани. Висцеральные и фенотипические проявления соединительнотканых дефектов с вовлечением в патологический процесс репродуктивной системы, гипоталамо-гипофизарные дисфункции, увеличение экспрессии селектинов и повышение показателей оксидативного стресса влияют на формирование и реализацию генеративной функции. При этом, наследственные нарушения соединительной ткани, ассоциированные с патологией в системе гемостаза, приводят к изменениям нейроэндокринной регуляции, что усугубляет реализацию репродуктивной функции у молодых пациенток.

В современной литературе имеется достаточное количество работ, доказывающих ведущую роль НДСТ в формировании различных видов соматической патологии, что требует организационных мер для совершенствования их медицинского обеспечения (Ключников С. О., 2004; Горнаков И. С, 2004; Омельченко В. А., 2009).

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани – метаболическое нарушение, которое вызывает повышенный интерес, прежде всего в связи с увеличением частоты пациентов с данной патологией (Кудинова Е. Г., Момот А. П., Уварова Е.В., 2014). В настоящее время под термином «дисплазия соединительной ткани» понимают аномалию тканевой структуры с уменьшением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения, что приводит к снижению прочности соединительной ткани органов и систем, которое сопровождается различными морфофункциональными нарушениями.

Подростковый период чрезвычайно важен в физиологическом, психологическом, нравственном и социальном становлении человека. Именно в этот период завершается формирование всех морфологических и функциональных структур организма, под влиянием половых гормонов происходит нейроэндокринная перестройка организма, интенсивно протекают процессы роста и развития.

Соединительная ткань – это сложнейшая структурная и многофункциональная система, которая объединяет в единое целое различные органы и ткани организма. Поэтому от метаболических процессов, происходящих в соединительной ткани, зависят процессы адаптации организма, стабильность его органов и систем. Понимание особенности метаболизма соединительной ткани и раннее выявление его нарушений может составить основу профилактики при становлении репродуктивной функции у девочек-подростков с метаболическими нарушениями. (Тролукова А. Н., Амосова А. М., 2014 г.).

Соединительная ткань участвует не только в обеспечении процессов гемостаза, но и в механизмах регуляции сосудистого тонуса. Эндотелий, выстилающий сосуды организма, в том числе маточные и яичниковые, представляет собой метаболически активный слой клеток, который обеспечивает метаболизм внеклеточного матрикса, биосинтез цитокинов, процессы ангиогенеза и пролиферации гладкомышечных элементов сосудистой стенки, тем самым влияя на сосудистый тонус у пациенток с наследственными нарушениями соединительной ткани.

Таким образом, НДСТ представляет собой уникальную аномалию развития организма человека, которая характеризуется неоднозначной клинической симптоматикой и как следствие, отсутствием четких диагностических критериев, наличием противоречивых представлений о механизмах ее формирования, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения и оценки ее клинической значимости.

Широкое распространение, прогрессивный характер течения, полиорганность поражения и нередко неблагоприятный исход данной патологии делают ее особенно актуальной.

Цель исследования – снизить частоту нарушений становления репродуктивного здоровья у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани путем разработки научно обоснованного комплекса мероприятий по профилактике, диагностике и лечению репродуктивной функции.

Задачи исследования:

1. Изучить эпидемиологию фенотипа при недифференцированной дисплазии соединительной ткани по амбулаторным картам девочек-подростков с нарушениями менструального цикла 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 нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани по данным показателей эхографической характеристики.

3. Изучить состояние электролитов в крови и минеральную плотность костной ткани у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также уровень цитокинов в этих группах.

4. Изучить показатели микрофлоры влагалища и ротовой жидкости у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также иммунный статус у часто и длительно болеющих девочек-подростков.

5. Изучить психоэмоциональный статус у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

6. Разработать научно обоснованный комплекс лечебно-профилактических мероприятий коррекции нарушений менструального цикла у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

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

Работа выполнялась на протяжении 2016–2019 годов 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.

Дизайн исследования: случай – контроль.

Объект исследования – нарушения менструальной функции у девочек-подростков с недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

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.

Критерии включения: девочки-подростки 11–16 лет с нарушением менструального цикла и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Все пациентки и их родители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

На первом этапе был проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 517 историй болезни девочек-подростков 11–17 лет с нарушением менструального цикла (НМЦ) из которых выбраны 165 историй болезни девочек-подростков с НМЦ и недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) для изучения эпидемиологии этого заболевания. Контрольную группу составили 40 условно здоровых девочек-подростков того же возраста.

Ретроспективный анализ показал, что 63,6% девочек-подростков родились от повторной беременности. Преждевременные роды были у 58 (35,2%) матерей в сроке 35-36 недель. Во время беременности 37 (22,4%) матерей перенесли ОРВИ, обострение экстрагенитальной патологии было у 75 (45,5%). У матерей диагностировано по 1–3 симптома НДСТ (кариес (3,0%), плоскостопие (4,2%), заболевания ЖКТ (9,1%), сердечно-сосудистые заболевания (6,7%)). Девочки-подростки родились с малой массой – 47 (28,5%), 85 (51,5%) девочек-подростков

перенесли ОРВИ, у всех обследованных девочек-подростков были нарушения менструального цикла.

На втором этапе проведен проспективный клинико-лабораторный анализ 216 девочек-подростков 11–16 лет с НМЦ и НДСТ. Обследование показало, что 69,6% девочек-подростков основной группы родились от повторной беременности. Угроза прерывания беременности была у 52 (56,5%) матерей в сроке 14-18 недель и у 27 (29,3%) матерей в сроке 29-30 недель. От преждевременных родов родились 38 (41,3%) девочек-подростков основной группы. У обследуемых девочек-подростков диагностировано по 3-5 признаков НДСТ. Среди малых признаков НДСТ чаще встречались выпадение зубов, кариес (56,5%), астенический тип телосложения, дефицит массы тела (38,0%), склонность к синякам, повышенная кровоточивость (25,0%), ВСД (16,3%). Среди больших признаков НДСТ у девочек-подростков преобладали сколиоз (67,4%), заболевания ЖКТ (55,4%), деформация грудной клетки (33,7%), плоскостопие (27,2%). НМЦ были почти у всех обследованных девочек-подростков. Так в основной группе дисменорея встречалась у 57,6%, аменорея – у 39,1%, пубертатные маточные кровотечения (ПМК) – у 31,5%. Каждая вторая девочка-подросток относилась к группе часто и длительно болеющих, среди экстрагенитальных заболеваний первое место занимают ОРВИ – 50,0%.

По данным проведенного УЗИ выявлено, что для девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ младшей возрастной группы характерно уменьшение размеров и объема яичников на фоне нормальных размеров матки. В группе девочек-подростков 14-16 лет наблюдались «крайние» варианты увеличения объема яичника больше 6,2 см³ (мультифолликулярная эхокартина).

Гормональный фон у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ в группе 11-13 лет характеризовался инфантильным типом гонадотропной функции гипофиза, абсолютной гипоестрогенией и недостаточностью лютеиновой фазы. В группе девочек-подростков 14-16 лет уровень ЛГ был незначительно выше, а ФСГ достоверно ниже, в связи с чем высокий индекс пубертатной зрелости (2,0–2,5) встречался у 45,0% девочек-подростков. У 55,0% девочек-подростков данной

возрастной группы индекс пубертатной зрелости был $< 1,0$, что говорит о незрелости половой системы, связанной с НДСТ.

При изучении содержания электролитов у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ было выявлено, что уровень Mg в крови был снижен, что подтвердило роль мезенхимальной дисплазии в развитии у них НМЦ на фоне НДСТ. Содержание Ca в моче было ниже возрастной нормы ($1,10 \pm 0,10$ ммоль/л) у девочек-подростков с генеалогическим анамнезом. Уровень ЩФ у девочек-подростков основной группы был достоверно выше, чем в контрольной группе (412 ± 20 ; 276 ± 10 Ед/л соответственно). Индекс минеральной плотности костной ткани по данным денситометрии у девочек-подростков основной группы был ниже, чем в контрольной группе.

Анализ уровней изученных цитокинов в сыворотке крови обследованных девочек-подростков показал статистически значимое повышение концентрации IL-6, RANKL и тенденцию к повышению OPG. Имела место положительная корреляция уровней IL-6 с концентрациями OPG и RANKL.

Микрофлора влагалища во всех группах была представлена как типичными бактериями-эубиотами, так и условно-патогенными микроорганизмами: энтерококками, факультативно- и облигатно-анаэробными стрептококками, кишечной палочкой и грибами рода *Candida*. Условно-патогенная микрофлора ротовой жидкости в ОГ была, преимущественно, представлена стрептококками, пептострептококками и «золотистым» стафилококком.

У девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ наблюдались низкие показатели IgA, IgM. Уровень IgG сохранялся в пределах физиологического уровня. Уровень IgE был повышен в 3,2 раза, что объяснялось затяжными, хроническими либо часто рецидивирующими заболеваниями инфекционного генеза. Девочки-подростки более склонны к возникновению аллергических и аутоиммунных реакций, которые являлись синдромом иммунологических нарушений.

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.

Также на втором этапе исследования был разработан лечебно-диагностический алгоритм, направленный на нормализацию менструального цикла у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Кроме того, нами были предложены схема медицинской реабилитации для девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ при психоэмоциональном напряжении, а также программа по укреплению иммунитета у часто и длительно болеющих девочек-подростков.

На третьем этапе была оценена эффективность разработанного лечебно-профилактического алгоритма у 211 девочек-подростков 11-16 лет. 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.

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

На четвертом этапе оценены отдаленные результаты лечебно-профилактических мероприятий у 173 девочек-подростков – у 12 пациенток основной группы 17–20 лет (16,7%) и 5 пациенток группы сравнения (8,2%) наступила беременность.

При ретроспективном клинико-статистическом анализе было выявлено, что 69,6% девочек-подростков родилось от повторной беременности, от матерей, у которых была патологическая беременность и преждевременные роды (у 35,2%), следует отметить, что почти у половины девочек-подростков (45,5%) была экстрагенитальная патология. Каждая вторая пациентка относилась к группе часто и длительно болеющих. Полученные данные нами впервые были

опубликованы, в доступной литературе таких данных мы не нашли. Ретроспективный клинико-статистический анализ основан на 165 архивных историях болезни девочек-подростков 11–16 лет и их матерей. Доверительная вероятность $p = 0,05$. Проспективный клинико-статистический анализ проведен у 176 девочек-подростков 11–16 лет с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Двойным слепым рандомизированным методом обследуемая группа разделена на основную (92) и сравнения (84). Контрольную группу составили 40 условно здоровых девочек-подростков того же возраста. У матерей обследуемых девочек-подростков диагностирована НДСТ: дефицит массы тела, сколиоз. Полученные данные требовали более конкретной разработки и дальнейшего изучения, что и сделала автор.

Автор изучила нарушение менструального цикла, т.к. оно является важной проблемой здоровья девочек-подросткови влияет не только на репродуктивный потенциал, но и на психическое здоровье и качество жизни. Многие исследователи сходятся во мнении, что в основе возникновения нарушений менструального цикла лежит дисплазия соединительной ткани, которая в 9 раз увеличивает риск развития первичной дисменореи у девочек-подростков. Доказана общность механизмов формирования множественных проявлений НДСТ на все звенья репродуктивной системы, но не выявлены специфические симптомы, которые патогномоничны для них.

Для облегчения работы по постановке диагноза, стандартизации подходов к диагностике НДСТ необходима была разработка диагностических критериев НДСТ, сопоставимых с используемыми для дифференцированных форм НДСТ. Представление практических врачей о комплексных критериях НДСТ позволит им акцентировать внимание на наиболее значимых для данной клинической ситуации проявлениях НДСТ. Не менее важным моментом, чем постановка диагноза НДСТ, в ведении таких девочек-подростков является определение степени тяжести диспластических проявлений, позволяющее

выбрать комплекс реабилитационных мероприятий и оценить прогноз течения заболевания.

После обработки 176 историй болезни признаки НДСТ были с одинаковой частотой обнаружены у девочек-подростков основной группы и группы сравнения ($p > 0,05$) и чаще, чем в контроле ($p < 0,05$). Верификацию НДСТ, проводили при наличии одного большого и одного малого критерия из любых органов.

При изучении корреляционной матрицы малые признаки НДСТ у девочек-подростков имели коэффициент корреляции 0,9 в случае мышечной гипотонии, вегетососудистой дистонии, нарушении сердечного ритма и так же 0,9 в корреляционной матрице больших признаков. При отсутствии семейного анамнеза для диагностики НДСТ служили два больших и один малый критерий, суммарно количество баллов при выраженности признаков НДСТ равнялись пяти и более.

Таким образом, среди малых признаков НДСТ во всех группах преобладала равная патология: встречался чаще астеничный синдром, выпадение зубов, кариес, вегето-сосудистые дисфункции – также были чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Склонность к образованию синяков, повышенная кровоточивость тканей были свойственны девушкам-подросткам основной группы, данная патология не диагностировалась в контрольной группе. Несмотря на высокую частоту такой патологии, как уплощение возведения стопы, достоверных отличий между группами не обнаружено, что можно объяснить влиянием постнатальных факторов (ношение правильной обуви, профилактика плоскостопия, физическая активность). При проведении эпидемиологических исследований у девочек-подростков с применением клинических тестов установлена повышенная подвижность суставов почти у 15,0% обследованных.

Среди тяжелых признаков НДСТ в основной группе и группе сравнения преобладали хронический гастрит, дуоденит, панкреатит, холецистит, пиелонефрит.

Анализируя данные литературы по морфотипическим проявлениям НДСТ, трудно выделить сообщения о механизмах развития конкретных клинических проявлений и о патогенезе НДСТ. Некоторые проявления НДСТ имеют, очевидно, 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, пубертатные маточные кровотечения и т.д.), формированием репродуктивных нарушений (недостаточностью рецепторного аппарата железистого эпителия, недоразвитием, гипоплазией и гипофункцией репродуктивных органов, склонностью к тромбообразованию).

Широкий интерес для исследователей представляет изучение иммунного статуса у пациентов с НДСТ. В частности, внимание уделяется цитокиновому статусу, так как цитокины, являясь межклеточными регуляторами иммунных реакций, участвуют и в регуляции синтеза коллагена, генетически детерминированный дефект которого ассоциирован с диспластическими проявлениями. В ряде работ исследованы уровни про- и противовоспалительных цитокинов при различных проявлениях дисплазии соединительной ткани, но работы по изучению цитокинового профиля среди девочек-подростков с НДСТ в литературе нами обнаружены не были.

Выполненные исследования позволили установить изменения уровней отдельных цитокинов при НДСТ. Так наличие НДСТ у девочек-подростков с НМЦ сочетается с увеличением сывороточной концентрации провоспалительного цитокина IL-6 ($p < 0,05$). Анализ уровней изучаемых цитокинов в сыворотке крови девочек-подростков показал статистически значимое повышение концентрации IL-6 как в основной группе, так и в группе сравнения, в группе сравнения коэффициент корреляции составил 0,9.

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о роли иммунной системы в развитии НДСТ.

Известно, что IL-6, являясь провоспалительным цитокином, продуцируется различными клетками, в том числе фибробластами, макрофагами, оказывая системный эффект. Увеличение уровня IL-6 при НДСТ может свидетельствовать о наличии у данных пациентов компенсаторной реакции, направленной на стимуляцию синтеза коллагена и ускорение созревания фибробластов, в определенной мере способствуя предупреждению развития выраженных диспластических изменений и осложнений.

Подростковый период сопровождается активацией гормональной функции репродуктивной системы, характеризуется усилением влияния половых гормонов на метаболизм коллагена. Тестостерон и эстрадиол оказывают протективное воздействие, а 17-гидроксипрогкстерон усиливает распад коллагена. Механизмы нарушений процессов коллагенообразования у девочек-подростков с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани отражают, в первую очередь, недостаточное влияние половых гормонов. 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.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) в основной группе и группе сравнения девочек 11–13 лет был выше, чем в контрольной группе. В связи с чем индекс ЛГ/ФСГ снизился и составил 0,6, что свидетельствовало об инфантильном типе гонадотропной функции и недостаточности лютеиновой фазы.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани вызывает повышенный интерес прежде всего в связи с увеличением частоты пациентов с данной патологией. Самые яркие маркеры, имеющие наибольший диагностический вес, касаются особенностей конституции, изменений скелета и кожи, а также предшествующих началу менструации. Соматические изменения, сопровождающие начало, прогрессирование и окончание полового созревания у

девочек, определяется влиянием эстрогенов, андрогенов, выделяемых яичниками и в меньшей степени надпочечниками.

Согласно данным эхографического обследования для девочек-подростков с НДСТ характерно уменьшение размеров и объема яичников при нормальных размерах матки. Половое созревание и становление менструальной функции у девочек-подростков с НДСТ и НМЦ сопровождалось повышением концентрации лютеинизирующего гормона, снижением уровня эстрадиола ($p < 0,001$) в пределах референтных значений. Половое созревание девочек с НДСТ и НМЦ сопровождалось гипоестрогенией. Нормализация гормонального фона после лечения в основной группе составила 89,3%, в группе сравнения – 67,9%.

В настоящее время достаточно хорошо изучены и систематизированы факторы снижения минеральной плотности костной ткани у детей и подростков. Мы определяли минеральную плотность костной ткани с помощью денситометрии и показателя Z. При этом индекс плотности костной ткани как в основной группе, так и в группе сравнения был ниже, чем в контрольной, соответственно показатель Z-score составил $-1,5 \pm 0,1SD$ – в основной группе и $-1,4 \pm 0,3 SD$ – в группе сравнения, в контрольной группе – $-1,0 \pm 0,4SD$. Наиболее низкие показатели были в возрасте 16 лет.

Денситометрия является достоверным методом исследования и прогнозирования возможных переломов в будущем. Фосфорно-кальциевый обмен в крови у обследованных девочек-подростков соответствовал норме.

Содержание кальция в моче было ниже показателей нормы ($1,10 \pm 0,10$ – в основной группе и $2,50 \pm 0,60$ – в контрольной группе). У девочек-подростков сотягощенным генеалогическим анамнезом было выявлено повышенное содержание щелочной фосфатазы (412 ± 20 – основная группа и 276 ± 60 – контрольная группа). Эпидемиология и медико-социальные проблемы остеопении в педиатрической практике во многом остаются не известными. Это в первую очередь связано с отсутствием в педиатрических лечебно-профилактических учреждениях денситометров, оснащенных детскими программами для оценки костной плотности.

Магний является четвертым по счету и самым распространенным минералом организма, который принципиально необходим для осуществления многих физиологических функций. Огромный массив экспериментальных и клинических исследований указывают на взаимосвязь между недостатком содержания магния в организме, риском развития различных заболеваний и патологических состояний.

Оценка баланса магния в организме имеет важное значение для профилактики и терапии хронических заболеваний. Игнорирование диагноза «недостаточность магния» (E61.2) – ярко выраженный пример гиподиагностики. Отметим, что в настоящее время гиподиагностика – основная ошибка врачей в странах Западной Европы и Северной Америки, в которых медицина перешла полностью на коммерческую основу. Проведённый анализ претензий пациентов к западным врачам показал, что каждый второй пациент жалуется на гиподиагностику (т.е. незамеченные врачами заболевания), такие жалобы составляют от 26,0% до 63,0% от общего количества претензий. Наиболее распространенным результатом такого рода ошибок является смерть пациента – от 15,0% до 48,0%, а на втором месте – ошибки врачей при назначении лекарств.

К сожалению, уровень магния чаще всего определяют в реанимации и при ведении интенсивной терапии, когда речь буквально идет о жизни и смерти пациента. Поэтому в современных условиях преимущественно гипوماгниевого питания и хронического стресса нельзя недооценивать важность достоверного установления диагноза «недостаточность магния» (E61.2). Этот диагноз, как правило, не является изолированным, а коморбиден таким диагнозам как избыточный вес, СД, артериальная гипертензия, желудочковая тахикардия, пролапс митрального клапана, стенокардия, уролитиазис, желчнокаменная болезнь, судороги, синдром дефицита внимания с гиперактивностью. При этих патологиях определение уровней магния в различных биосубстратах предоставляет врачу информацию, важную для разработки стратегии успешного ведения пациента. С учётом коморбидности диагноза «недостаточность магния» с сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологией, ожирением, диабетом и

пр., результатов клинико-эпидемиологических исследований факторов риска этих заболеваний и данных фундаментальных исследований, нижняя граница концентрации магния в плазме крови не может быть ниже 0,80 ммоль/л (для лиц 18 лет и старше). По эпидемиологическим данным, достоверное снижение риска «болезней цивилизации» наблюдается при уровнях магния в плазме крови выше порогового значения в 0,82–0,83 ммоль/л.

У девочек-подростков имеет место положительная корреляция уровней IL-6 с концентрациями OPG и RANKL. В свою очередь, концентрация RANKL положительно коррелировала с концентрацией OPG. Наряду с этим, не было установлено достоверной корреляции между сывороточными показателями IL-1 β , -4, -10, -17A и TNF- α ($p > 0,05$) как между собой, так и с уровнями IL-6, OPG и RANKL.

Полученные данные отражают механизмы цитокиновой дисрегуляции метаболизма и ремоделирования соединительной ткани при НДСТ с НМЦ у девочек-подростков и могут быть использованы для разработки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

С целью выяснения состояния локального иммунитета в различных биотипах слизистых проведено исследование показателей гуморального иммунитета (IgG, IgM, IgA, sIgA, sc) в основной группе, группе сравнения и контрольной группе.

Полученные данные по содержанию иммуноглобулинов в слюне, вагинальном отделяемом у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани сравнили с показателями контрольной группы, данные приводятся впервые.

Исследование местного гуморального иммунитета показало, что в основной группе и группе сравнения имелось достоверное ($p < 0,05$) снижение всех классов иммуноглобулинов во всех биотипах по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о наличии иммуносупрессии у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.

При сравнении различных классов иммуноглобулинов в основной группе и группе сравнения во влагалище были выявлены более высокие уровни IgG, чем IgA. Показатели которых составили: $1,75 \pm 0,36$ и $0,11 \pm 0,07$ мкг/мл соответственно, sIgA и sc – не определялись по сравнению с показателями иммуноглобулинов в ротовой жидкости. В ротовой жидкости составили: IgG – $2,49 \pm 0,38$; sIgA – $8,95 \pm 1,59$; sc – $16,04 \pm 2,37$. Изучение микроценоза влагалища и полости рта, включающие исследования местного иммунного статуса, позволяют определить характер воспалительного процесса в данных биотопах.

Наши данные согласуются с данными других авторов, которые в секретах генитального тракта обнаружили более высокие уровни IgG, чем IgA в отличие от других секретов таких как, слюна, молоко, кишечный сок, в которых sIgA являлся доминирующим компонентом.

Анализ иммунного статуса выявил выраженное отличие в показателях гуморального иммунитета во влагалище и полости рта (ротовой жидкости) по сравнению с контрольной группой. Во влагалище у девочек-подростков основной группы и группы сравнения имело место достоверное ($p < 0,05$) увеличение всех классов иммуноглобулинов, причем наиболее выраженные изменения касались IgA и его секреторных форм (sIgA, sc). Учитывая, что основная роль в противоинфекционной защите слизистых принадлежит секреторному иммуноглобулину, то достоверное его увеличение у контрольной группы свидетельствует о напряжении локального иммунитета, что может быть объяснено активацией воспалительного процесса влагалища.

В то же время достоверное снижение sIgA в слюне девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ по сравнению с контрольной группой позволяет говорить об истощении локального иммунитета, что, возможно, связано с наличием хронического течения воспалительного процесса в полости рта (кариес).

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

Психодиагностические исследования выявили у девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани и без фонового заболевания наиболее высокие показатели по шкалам: астенические реакции – 23,7% и 16,2%; высокая тревожность – 23,7% и 12,5%. Эмоциональная лабильность наблюдалась у 17,8% и 8,6%; нарушение сна – у 17,5% и 8,7%. Показатель нейротизма отражает лабильность центральной нервной системы. Отмечено, что показатель «поведенческие нарушения» не имеет существенных различий между группами, что связано с возрастными особенностями обследуемого контингента.

Медикаментозную терапию проводили 1–3 раза в год в зависимости от состояния после лечения, продолжительность курсами 1,5–2 месяца, под контролем клинических показателей. Перерыв между курсами не менее 2–2,5 месяца.

Своевременное проведение реабилитации, диспансеризации и психопрофилактики у девочек-подростков с НМЦ при НДСТ позволяет снизить удельный вес дальнейших осложнений: нарушений репродуктивной функции и бесплодия у будущих женщин-матерей, что способствует быстрейшему выздоровлению и поэтапной подготовке к материнству. У 12 пациенток основной группы 17–20 лет (16,7%) и 5 пациенток группы сравнения (8,2%) наступила плановая беременность, закончившаяся нормальными родами.

Следует отметить, что особое внимание в последние годы исследователи уделяют цитокинам, которые участвуют в формировании и регуляции защитных реакций организма и его гомеостаза. Изучив биологическое действие цитокинов после проведённого лечения, мы обратили внимание на состояние группы заболеваний системы пищеварения и мочевыделительной системы, которые находились вне обострения, то есть проведенное лечение дало положительный эффект, и за время исследования (12, 36 месяцев) обострений вышеперечисленных заболеваний не было. По результатам исследования фосфорно-кальциевого обмена уровень кальция и фосфора соответствовал возрастной норме. Повышения активности щелочной фосфатазы не отмечалось.

Отмечено повышение суточной экскреции кальция с мочой. Переломов костной ткани у обследованных девочек-подростков за время обследования (12, 36 месяцев) не было. Регулярное наблюдение и лечение у стоматологов дало положительный эффект – снизилось почти в два раза обострение заболевания кариесом.

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, позволяют 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 $6,2 \text{ см}^3$ (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 гипоестрогении 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 основной группе, так и в группе сравнения. 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 E_2 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 контрольной группе ($0,17 \pm 0,01$; $0,19 \pm 0,01$ 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 основной группы ($1,8 \pm 0,09$; $1,8 \pm 0,01$ нмоль/л), так и группы сравнения ($1,6 \pm 0,01$; $1,7 \pm 0,01$ 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 основной группе 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 основной группе и группе сравнения были достоверно выше, чем в контрольной группе (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 основной группе, $-1,4 \pm 0,3SD$ – в группе сравнения и $-1,0 \pm 0,4SD$ – в контрольной группе ($p < 0,05$). 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 Д₃-никомед» – 2 раза в сутки по 1 таблетке в течение 2-х 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 ½ 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, Ca в крови $2,0 \pm 0,10$ ммоль/л рекомендуем проводить сочетанный электрофорез Mg^{++} (с анода) и аскорбиновой кислоты (с катода) по общей методике Вермея 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМФ – аденозинмонофосфат

БААРТ – высокоактивная антирететровирусная терапия

ВКМ – внеклеточный матрикс

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВСД – вегетососудистая дистония

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

ГМФ – гуанозинмонофосфат

ДМ – дефицит магния

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ДУ – дыхательные упражнения

Е₂ – эстрадиол

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПФР – инсулиноподобный фактор роста

ИФА – иммуноферментный анализ

КОЕ – колониеобразующая единица

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МЖ – молочная железа

МКА – моноклональные антитела

ММП – матриксные металлопротеиназы

МПК – минеральная плотность кости

МФШ – международная фенотипическая шкала

МЦ – менструальный цикл

НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани

НМЦ – нарушение менструального цикла

НЦД – нейроциркуляторная дистония

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРУ – общеразвивающие упражнения
П– прогестерон
ПМК – пубертатное маточное кровотечение
Прл – пролактин
ПТГ – паратгормон
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
СВСН – синдром внезапной смерти новорожденного
СЗРТ – синдром задержки развития плода
СМ – синдром Морфана
СМТ – синусоидальные модулированные токи
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
СТ – соединительная ткань
СТГ – соматотропный гормон
СТД – синдром соединительнотканной дисплазии
СЭД – синдром Элерса-Данлоса
Т– тестостерон
тРНК – транспортная рибонуклеиновая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
УПМ – условно-патогенная микрофлора
УТ – уровень тревоги
УФО – ультрафиолетовое облучение
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦНС – центральная нервная система
ЧБД – часто болеющие дети
ШМ – шейка матки
ШОП – шейный отдел позвоночника
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭШМ – эктопия шейки матки

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Дисплазия соединительной ткани и перекрут придатков матки[Текст] / Л.В. Адамян // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014.– № 3. –С. 81–86.
2. Айрапетов, Д. Ю. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия [Текст] / Д.Ю. Айрапетов // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 47–49.
3. Аксенов, А.В. Артропатия на фоне дисплазии соединительной ткани у детей[Текст] /А.В. Аксенов // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. –2017. –Т. 2, № 2 (17). –С. 61–63.
4. Аманжолкызы, А. Особенности минеральной плотности костной ткани у детей и подростков[Текст] / А.Аманжолкызы, А.Ж. Досимов // Педиатрия жане бала хирургиясы. –2015. –№ 4 (82). –С. 58–63.
5. Амирасланов, Э. Ю. Прогнозирование акушерских осложнений у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : дис. к. м. н. [Текст] / Э.Ю. Амирасланов. –М., 2014. – 107 с.
6. Аникин, В. В. Изменение цитокинового профиля как механизм адаптации при соединительнотканной дисплазии [Текст] / В. В. Аникин, Н. С. Беганская // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 172.
7. Аполихин, О.И.Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России[Текст] / О.И.Аполихин, Н.Г.Москалева, В.А.Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. –2015. –№ 4. –С. 4-14.
8. Арсентьев, В.Г. Дисплазия соединительной ткани у детей как конституциональная основа полиорганных нарушений: вопросы классификации, критерии диагностики[Текст]/ В.Г.Арсентьев, Н.П. Шабалов // Вопросы практической педиатрии. –2011. –Т. 6, № 5. –С. 59–65.
9. Арсентьев, В.Г. Изменения со стороны шейного отдела позвоночника и сосудов шеи у детей с дисплазией соединительной[Текст]/ В.Г. Арсентьев // Педиатрия. 2011. –№ 6. –С. 167 – 168.
- 10.Арсентьев, В. Г. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей [Текст] / В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов, Н. П. Шабалов. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2015. – 230 с.

11. Арсентьев, В.Г. Дисплазии соединительной ткани–конституциональная основа полиорганных нарушений у детей и подростков [Текст] / В.Г. Арсентьев, Ю.В.Середа, В.В.Тихонов // Педиатрия. Журналим. Г.Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90, № 2. – С. 54–57.
- 12.Арсентьев, В.Г. Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей : автореф. дис. ... д.м.н. [Текст]/ В.Г. Арсентьев.– Санкт-Петербург, 2013. – 43 с.
- 13.Арсентьев, В.Г. Дисплазии соединительной ткани у детей: этиология, классификация, клиника, критерии диагностики, принципы лечения[Текст]/ В.Г. Арсентьев // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2. № 2. – С. 43–52.
- 14.Арсентьев, В.Г. Роль дисплазии соединительной ткани в генезе полиорганных нарушений у детей и подростков [Текст] / В.Г.Арсентьев, Н.П. Шабалов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. –2011. –Прил. 1 (33). –С. 128–129.
- 15.Ахмедли, К. Н. Особенности дефицита макро- и микроэлементов при дисплазии соединительной ткани [Текст] / К.Н. Ахмедли // Современная педиатрия. – 2017. – № 4 (84). – С. 117–119.
- 16.Бадриева, Ю. Н. Доклиническая диагностика осложнений беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и пролапсом митрального клапана : дис. ... к. м.н.[Текст] / Ю.Н. Бадриева. – Казань, 2015. – 191 с.
- 17.Баранов, В.С. Генетика и эпигенетика дисплазий соединительной ткани [Текст]/ В.С.Баранов // Педиатрия.–2013.–№ 4.–С. 19–26.
- 18.Баранов, А. Н. Медико-экологические аспекты физического и полового развития девочек и девушек [Текст]/ А. Н. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. 54, № 1. – С.52–56.
- 19.Белова, Ю.С. Оценка метаболизма суставных тканей, про-антиоксидантного и цитокинового баланса у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани[Текст] / Ю.С. Белова, Г.П. Гладили, Е.В. Карякина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 9. – С. 110.
- 20.Белокриницкая, Т. Е. Дисменорея, предменструальный синдром и синдром предменструального дисфорического расстройства у девушек-студенток [Текст]/ Белокриницкая Т. Е., Фролова Н. И, Белозерцева Е. П. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2012. – №1. – С. 22–28.

- 21.Березовская, Г.А. Возможности лабораторной оценки состояний соединительной ткани[Текст]/ Березовская Г.А., Эмануэль В.Л. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. –2015. –Т. 22, № 2. –С. 37–41.
- 22.Біохімічні критерії дисплазії сполучної тканини за деяких патологічних станів : огляд літ. [Текст]/ А. В. Чурилiна, С. Б. Арбузова, О. М. Москалюк [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. –№ 2. – С. 25–28.
- 23.Богданова, Е. А. Гинекология детей и подростков: монография [Текст]/ Е. А. Богданова. – Москва :Медицинское информационное агенство, 2000. – 332 с.
- 24.Богмат, Л. Обоснование антибактериальной терапии у подростков с системной дисплазией соединительной ткани[Текст]/ Л. Богмат, Э. Ахназарянц // ЛікиУкраїни. – 2002. – № 6. – С. 30–33.
- 25.Богмат, Л. Ф. Дисплазия соединительной ткани - основа формирования воспалительных и дегенеративных процессов у детей и подростков [Текст]/ Л. Ф. Богмат, Э. Л. Ахназарянц, В. Л. Кашина // Травма. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 381–384.
- 26.Бойчева, А.В. Особенности репродуктивного поведения и отношения к репродуктивному здоровью современных девочек-подростков[Текст]/ А.В. Бойчева, Е.Е. Малкова // Вестник психотерапии. – 2016. – № 59 (65). – С. 126–138.
- 27.Борисенко, М.Ю.Клинико-лабораторные и психологические особенности девочек-подростков с различными формами вторичной аменореи[Текст]/ М.Ю. Борисенко, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков.– 2015. –№ 6 (65).– С. 14–24.
- 28.Борисенко, М.Ю. Современные представления об этиологии и патогенезе вторичной аменореи у девочек-подростков (аналитический обзор) / М.Ю.Борисенко, Е.В. Уварова [Текст]// Репродуктивное здоровье детей и подростков. –2016. –№ 4. –С. 27–47.
- 29.Бредихина, М.В. Физическое развитие детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани[Текст] / М.В. Бредихина // Проблемы современной медицины: актуальные вопросы : сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – М., 2016. – С. 211–214.
- 30.Бугаева, Е. В. Соединительнотканная дисплазия как междисциплинарная проблема [Текст] / Е.В. Бугаева, Д.В. Васильев, О.В. Васильева // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2012. – № 2. – С. 17-19.

31. Васильева, И. Г. Формирование уроандрологической патологии у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст]/ И. Г. Васильева, С. М. Шарков, В. В. Чемоданов // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 4. – С. 25–28.
32. Васюкова, М. М. Клініко-імунологічні та метаболічні особливості дітей з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини : (прогнозування розвитку, перебігу та диспансерне спостереження) [Текст] / М. М. Васюкова, Т. В. Починок // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – Т. 75, № 4. – С. 29–32.
33. Веселова, Т. В. Метаболічні та вегетативні розлади у дітей пубертатного віку з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, їх діагностика та корекція: автореф. дис. ... к.м.н. : 14.01.10 [Текст]/ Т. В. Веселова. – Київ, 2015. – 25 с.
34. Влияние магния оротата на кардиоваскулярные риски [Текст]/ А. И. Мартынов, Е. В. Акатова, О. П. Николин, И. В. Урлаева // Терапия. – 2016. – № 5. – С. 52–57.
35. Волкова, Л. В. Роль ангиогенеза в регуляции женской репродуктивной системы [Текст]/ Л. В. Волкова, О. С. Аляутдина, М. А. Пальцев // Врач. – 2011. – № 6. – С. 30 – 32.
36. Волошин, О. М. Клінічні прояви синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей дошкільного віку [Текст] / О. М. Волошин, Б. О. Безкаравайний // Педіатрія, акушерствотагінекологія. – 2007. – № 4. – С. 79.
37. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Методические рекомендации для врачей [Текст]/ под ред. акад. РАМН А.И. Мартынова. – М. : ООО «РГ ПРЕ100», 2011. – 52 с.
38. Газазян, М. Г. Особенности менструальной функции у девочек-подростков с признаками дисплазии соединительной ткани [Текст]/ М. Г. Газазян, А. Б. Хурасева, М. Ю. Милюкова // Практическая медицина. Акушерство и гинекология. – 2012. – № 9(65). – С. 355.
39. Галактионова, М. Ю. Полиморфизм проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани сердца у детей: тактика врача-педиатра [Текст]/ М. Ю. Галактионова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. / Под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, Е. А. Николаевой. – М., Тверь, Спб., 2013. – С. 217–224.
40. Генералова, Е. В. Современные возможности применения фитопрепаратов в комплексной реабилитации подростков с рекуррентными респираторными

- инфекциями[Текст] / Е.В.Генералова //Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. –2015. – № 6 (2). – С. 134–137.
- 41.Генова, О.А. Распространенность и некоторые клиничко-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков : дис. ... к. м. н.[Текст]/ О. А. Генова; [Место защиты: ГОУВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет»]. – Хабаровск, 2011. – 141 с.
 - 42.Гинекология от пубертата до постменопаузы [Текст] : практ. рук.для врачей: 3 изд., доп. / ред. Э. К. Айламазян. – М. :МЕДпресс-информ, 2007. –512 с.
 - 43.Глотов, А. В. Агрегационная дисфункция тромбоцитов у подростков при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и ее немедикаментозная коррекция в условиях местного санатория [Текст] / А. В. Глотов, С. В. Добрых, Р. А. Фирстова // Материалы 9-го Всероссийского научно - образовательного форума «Кардиология 2007». – М., 2007. – С. 55–57.
 - 44.Гнусаев, С.Ф. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Текст] / С.Ф. Гнусаев, Т.И. Кадурина, А.Н. Семячкина. – М., Тверь, СПб., 2010. – 482 с.
 - 45.Госсен, В.А. Предикторы снижения овариального резерва в группах риска у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста : автореф. дис. к.м.н. [Текст] / В.А. Госсен.– Томск, 2015. – 23 с.
 - 46.Громова, О. А. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевго статуса в регионах России [Текст]/ О. А. Громова, И.Ю. Калачева // Фарматека. – 2013. – № 6 (259). – С. 115–129.
 - 47.Громова, О.А.Витамины и микроэлементы в профилактике малых пороков развития [Текст]/ О.А.Громова, И.Ю.Торшин, Н.К. Тетруашвили // Акушерство и гинекология. –2017. –№8. –С. 10–20.
 - 48.Громова, О. А. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов [Текст]/ О.А. Громова, И. Ю. Торшин // Кардиология. – 2014. – № 54 (7). – С. 66–72.
 - 49.Громова, О. А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния [Текст] / О.А. Громова, И. Ю. Торшин // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 1–10.
 - 50.Громова,О.А. Механизмы воздействия магния и пиридоксина на структуру и свойства соединительной ткани как основание для магниальной терапии

- дисплазий соединительной ткани[Текст]/ О.А.Громова, И.Ю.Торшин, Е.Ю. Егорова // Лечащий врач. – 2010. – № 8. –С. 71–76.
- 51.Громова, О. А. Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани / О. А. Громова, И. Ю. Торшин , О. А. Лиманова // Лечащий врач. – 2014. – № 5. – С. 69–76.
 - 52.Громова, О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани [Текст] / О.А. Громова // Дисплазия соединительной ткани. – 2008. – № 1. – С.23–32.
 - 53.Гуменюк, О. Дисменорея у девочек в пубертатном периоде: распространенность, причины и принципы терапии[Текст] / О.Гуменюк, Ю. Черненко // Врач. –2015. –№ 3.– С. 63–66.
 54. Гуркин, Ю. А. Гинекология подростков: руководство для врачей[Текст] / Ю. А. Гуркин.– Санкт-Петербург: Фолиант, 2000. – 574 с.
 55. Демидов, Р.О. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению [Текст] / Р.О.Демидов, С.А. Лапшина // Практическая медицина. –2015. –№4. –С. 37–41.
 56. Демографический ежегодник России. 2015: статистический сборник [Текст]/ Росстат. – М., 2015. – 263с.
 57. Дефицит магния у девочек-подростков с первичной дисменореей на фоне дисплазии соединительной ткани[Текст]/ О.В. Мощная, В.С. Орлова, Н.А. Агутин [и др.] // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2012. – № 2. – С. 58–60.
 - 58.Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров [Текст]/ Л.С. Эверт, С.В. Бороздун, Е. И. Боброва [и др.] // Журнал Сибирского федерального университета. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 385–390.
 - 59.Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи : методическиерекомендации [Текст] / А. И. Мартынов [и др.] – Омск : Изд-во ОмГМА, 2013. – 153 с.
 - 60.Дисплазии соединительной ткани. Клинические рекомендации РНМОТ [Текст]. – М.: РНМОТ, 2017. – 181 с.
 - 61.Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения : руководство для врачей[Текст] / В.М. Яковлев [и др.]. – М.: КСТ Интерфорум, 2016. – 520 с.

62. Дисплазия соединительной ткани: особенности амбулаторного ведения пациентов в различных возрастных периодах [Текст] / И. А. Викторова, Г. И. Нечаева, Д. С. Киселева, И. Ю. Калинина // Лечащий врач. – 2014. – №9. – С. 76–81.
63. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития зубочелюстных аномалий [Текст] / И. С. Сесорова, Е. В. Шниткова, Т. В. Лазоренко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 182.
64. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению [Текст] / Р. О. Демидов, С. А. Лапшина, С. П. Якупова, Р. Г. Мухина // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 37–40.
65. Дифференцированный подход к терапии дисменореи у девочек-подростков [Текст] / С. М. Мардонова, Ф. Абдулазизова, Л. А. Расулова, Г. А. Абдуллоходжаева // Вестник Авиценны. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 12–16.
66. Доброхотова, Ю. Э. Меноррагия: есть ли пути решения? [Текст] / Ю. Э. Доброхотова, Д. М. Ибрагимова, И. И. Гришин // Медицинский совет. – 2016. – № 12. – С. 12–13.
67. Доценко, Н. Я. Проявления неклассифицированной дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста. Прогноз [Текст] / Н. Я. Доценко // Український ревматологічний журнал. – 2012. – № 47(1). Режим доступа <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/1849/>
68. Дубилей, Г. С. Дифференцированное применение магнитолазерной терапии и пелоэлектрофореза у подростков с синдромом вегетативной дистонии при дисплазии соединительной ткани [Текст] / Г. С. Дубилей, И. Ю. Горева // Вестник восстановительной медицины. – 2013. – № 2. – С. 75–79.
69. Думанская, Ю. А. Состояние костной ткани при нарушении менструальной функции в пубертатном возрасте: автореф. дис. ... к. м. н. [Текст] / Ю. А. Думанская. – Иркутск, 2009. – 21 с.
70. Думанская, Ю. А. Состояние костной ткани у девочек-подростков с нарушением менструальной функции [Текст] / Ю. А. Думанская, И. Е. Зазерская // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2011. – № 3. – С. 47–52.
71. Дынник В. А. Проявление метаболического синдрома у больных с аномальными маточными кровотечениями [электронный ресурс] / В. А. Дынник. – 2016. – Режим доступа <https://revolution.allbest.ru/medicine/00752719.html>
72. Дынник, В. А. Системный подход к анализу клинических проявлений аномальных маточных кровотечений у девушек-подростков [Текст] / В. А.

- Дынник // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. –2015. –Т. 32, № 22 (219). –С. 66–72.
- 73.Евтушенко, С.К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии[Текст]/ С.К.Евтушенко, Е.В.Лисовский, О.С.Евтушенко.– Донецк: ИД «Заславский», 2009. – 361 с.
- 74.Егорова, Е.Б.Психологическое сопровождение соматически больных подростков с высоким уровнем тревожности. Состояние здоровья: медицинские, психолого-педагогические и социальные аспекты [Текст]/Е.Б.Егорова, А.С.Кизим, А.В.Шамардина // Материалы IX Международной научно-практической интернет-конференции. –2018. – С. 293–298.
- 75.Елесина, И.Г. Современные аспекты регуляции менструального цикла в периоде полового созревания[Текст]/ И.Г.Елесина, Ю.Ю. Чеботарева // Проблемы женского здоровья. –2014. –Т. 9, № 1. –С. 52–57.
- 76.Жамантаев, О.К. Репродуктивное здоровье девочек и его профилактика[Текст] / О.К. Жамантаев // Медицина и экология. –2014. –№ 2 (71). –С. 9–11.
- 77.Железная, А.А. Менструальная дисфункция у женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани[Текст]/ А.А.Железная, К.В.Чайка, В.В. Гайдадым // Репродуктивная эндокринология. –2011. –№ 1. –С.22–26.
78. Журтова, И.Б. Нарушения костного метаболизма при синдроме гиперпролактинемии у детей и подростков (обзор литературы и собственные данные) [Текст] / И.Б. Журтова., А.Г. Румянцев // Остеопороз и остеопатии. – 2012. –№ 1. –С. 7–10.
- 79.Зарубежный и российский опыт применения магния в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины [Текст] / В.Н.Серов, Н.В.Керимкулова, И.,Ю.Торшин, О.,А. Громова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. –2012. – Т. 11, № 4. –С. 62–72.
- 80.Захарова, Т. Г. Гендерное поведение девушек-подростков и его влияние на репродуктивное здоровье [Текст] / Т. Г. Захарова // Здравоохранение Российской Федерации. – 2004. – №3. – С.49–51.
- 81.Здоровье детей и подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в онтогенезе [Текст] / Е.П.Тимофеева, Т.И.Рябиченко, Г.А.Скосырева, Т.В.Карцева // Медицина и образование в Сибири. –2015.–№ 3. – С. 20.
- 82.Земцовский, Э.В.Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. [Текст]/ Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев. – СПб.: Изд-во ИВЭСЭП, 2012. – 160 с.

83. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце: аналитический обзор [Текст] / Э.В. Земцовский. – Санкт-Петербург: «Ольга», 2007. – 80 с.
84. Зиятдинова, Г.М. О нейроэндокринных взаимосвязях соединительной ткани и заболеваниях репродуктивной системы [Текст] / Г.М. Зиятдинова, Д.А. Ниаури, А.В. Максимова // Педиатрические аспекты соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. – Тверь: ТГМА. 2010. – С. 476–486.
85. Ильющенко, Н.А. Менструальная дисфункция у студенток северного медицинского вуза с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Н.А. Ильющенко, Б.З. Джафарова // Научный альманах. – 2016. – N 6-2(20). – С. 346–350.
86. Иммунологические показатели и обмен оксипролина у лиц с соединительнотканными дисплазиями сердца и синдромом вегетативной дисфункции [Текст] / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Бараков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 5. – С. 43–46.
87. Исследование минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с дисплазиями соединительной ткани [Текст] / В.Г. Арсентьев, М.В. Асеев, В.С. Баранов [и др.] // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 5. – С. 73–77.
88. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу [Текст] / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 5–8.
89. Кадурина, Т.И. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани [Текст] / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Лечащий врач. – 2010. – № 4. – С. 28–31.
90. Кадурина, Т.И. Педиатрические аспекты диагностики синдрома гипермобильности суставов [Текст] / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 46–51.
91. Кадурина, Т. И. Алгоритм диагностики дисплазии соединительной ткани у детей [Текст] / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Педиатрические аспекты диагностики дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / под. ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадурина, А. Н. Семячкиной. – Москва; Тверь; Санкт – Петербург, 2010. – С. 32–40.
92. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей [Текст] / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2009. – 701 с.

- 93.Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) [Текст] / Т. И. Кадурина. – Санкт-Петербург: «Невский диалект», 2000. – 271 с.
- 94.Кадурина, Т. И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей [Текст] / Т.И.Кадурина, Л.Н. Абакумова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 15–20.
- 95.Кадурина, Т. И. Элементный состав и особенности течения дисплазии соединительной ткани у детей [Текст] / Т.И.Кадурина, Л.Н. Абакумова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. – Москва, 2011. – С. 39–45.
- 96.Казаева, О. В. Современные аспекты врачебного профессионального консультирования подростков [Текст]/ О. В.Казаева, О.Н. Сучкова // Наука молодых. – 2016. – № 3. – С. 11–15.
- 97.Калаева, Г.Ю. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у подростков[Текст] / Г.Ю.Калаева, О.И. Хохлова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. –2014. –Т. 59, № 5. –С. 52–58.
- 98.Калаева, Г. Ю. Способ скрининга дисплазии соединительной ткани у подростков [Текст] / Г. Ю. Калаева, О. И. Хохлова, И. А. Деев // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 35– 44.
- 99.Калашникова, И.В. Нарушения менструальной функции в популяции девушек-подростков Белгородской области [Текст] / И.В.Калашникова, В.С.Орлова, Г.М. Курганская // Научные ведомости БелГУ. – 2010. – № 4(75). – С. 18–26.– Серия «Медицина. Фармация».
100. Калмыкова, А. С. Половое развитие девочек- подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани и вегето-сосудистой дисфункцией [Текст] / А. С. Калмыкова, Н. В.Ткачева, М. С. Павленко // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010. – Т. 18, № 2. – С. 34–36.
101. Калмыкова, А.С. Семейный анализ фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани [Текст] / А.С. Калмыкова, Е.В. Стрельцова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 1. – С. 36–39.
102. Катерная, Ю.Е.Особенности психического здоровья подростков, имеющих соматическую патологию[Текст] / Ю.Е. Катерная //Медицинский альманах. – 2017. –№ 5 (50). –С. 139–143.
103. Кашіна, В. Л. Клініко-біохімічна характеристика сполучнотканинної дисплазії в підлітків : Автореф. дис... к. м. н.[Текст]/ В. Л. Кашіна. –Х., 2002. – 20 с.

104. Кесова, М. И. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика : дис. ... д. м. н.[Текст]/ М. И. Кесова. – М., 2012. – 177 с.
105. Ким, Л.Б. Содержание гликозаминогликанов и гидроксипролина в сыворотке крови практически здоровых людей в зависимости от возраста, пола и группы крови[Текст]/ Л.Б.Ким, А.Н.Путятин, И.К.Никонова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 6. – С. 23–25.
106. Клеменов, А.В. Наследственные нарушения соединительной ткани: современный подход к классификации и диагностике (обзор)[Текст] / А.В.Клеменов, А.С. Суслов // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6. № 2. –С. 127–137.
107. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) утверждены на XII Национальном конгрессе терапевтов 22-24 ноября 2017 года [Текст] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. –Т. 13, № 1. – С.137–209.
108. Коколина, В. Ф. Детская и подростковая гинекология[Текст] / В. Ф. Коколина. – Москва, 2006. – 640 с.
109. Коколина, В. Ф. Диагностика и лечение маточных кровотечений у девочек-подростков [Текст]/ В.Ф.Коколина, Д.И. Нафталиева // Лечащий врач. –2010. – № 3. –С. 65.
110. Комиссарова, Л.М. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани [Текст]/ Комиссарова Л. М., Карачаева А. Н., Кесова М. И. // Библиотека врача. – 2012. – № 3. – С. 4–8.
111. Кондусова, Ю. В. Дисплазия соединительной ткани у девочек-подростков как фактор развития осложнений во время беременности в активный репродуктивный период [Текст]/ Ю. В.Кондусова, А. В.Крючкова, С. И. Пятницина // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. –Т. 16. – С. 62–63.
112. Кононова, Н. Ю. Анализ показателей качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Н. Ю. Кононова, Т. Е. Чернышова // Архив внутренней медицины. – 2015. – Т. 5, № 3 (23). – С. 23–26.
113. Корнев, Н.М. Морфометрические и гемодинамические особенности сердца девушек-подростков с вторичной аменореей[Текст]/ Н.М.Корнев, Т.С. Введенская // Перинатология и педиатрия. –2012. –№ 3 (51). –С. 99.

114. Король, И. В. Комбинированная медикаментозная терапия дисплазии соединительной ткани в сочетании с эндокринной патологией : дис. ... к.м.н. : 14.01.02 [Текст] / И.В. Король; [Место защиты: федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования "Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации]. – Санкт-Петербург, 2017. – 154 с.
115. Костюк, А. Л. Особливості репродуктивного та соматичного анамнезу вагітних з недиференційованою дисплазією сполучної тканини [Текст]/ А. Л. Костюк // Здоровье женщины. – 2017. – № 4. – С. 83–85.
116. Костючек, Д. Ф. Содержание магния в слюне и волосах больных с элонгацией шейки матки [Текст]/ Д. Ф. Костючек, А. С. Клюковкина, Т. В. Лебедева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. 55, вып. 3. – С. 45–48.
117. Косых, С.Л. Клинико-иммунологическая характеристика неспецифического вульвовагинита у девочек, рожденных от матерей с дисплазией соединительной ткани[Текст]/ С.Л.Косых, В.Г. Мозес // Мать и дитя в Кузбассе. –2012. –№ 2. –С. 49–52.
118. Косых, С. Л. Особенности течения неспецифического вульвовагинита у девочек, рожденных женщинами с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01 [Текст]/ С. Л. Косых; Место защиты: ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия». – Кемерово, 2014. – 23 с.
119. Кохреидзе, Н. А. Воспалительные заболевания гениталий у девочек : особенности диагностики, лечения и профилактики: автореф. дис...д.м.н. [Текст]/ Н. А. Кохреидзе. – Санкт-Петербург, 2017. –39 с.
120. Красникова, М.Б. Современные подходы к оценке соматического, репродуктивного и психического здоровья девочек-подростков. система мер по улучшению: автореф.дис...д.м.н. [Текст] / М. Б. Красникова.–Уфа, 2012. –.36 с.
121. Кудинова Е. Г. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков и возможности их профилактики : дис. ... к. м. н. : 14.00.01 [Текст]/ Е. Г. Кудинова; [Место защиты: ГОУВПО "Алтайский государственный медицинский университет"]. – Барнаул, 2007. – 136 с.
122. Кудинова, Е. Г. Особенности биоценоза влагалища и шейки матки у первобеременных молодых женщин с наследственными нарушениями

- соединительной ткани и расстройствами менструаций в пубертатном периоде / Е. Г. Кудинова, Е.В. Уварова [Текст]// Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 1 (54). – С. 28–34.
123. Кудинова, Е. Г. Предикторы риска развития кровотечений и тромбообразования у девочек-подростков с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани [Текст] / Е. Г. Кудинова, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. –2015. –№ 1 (60). –С. 37–43.
124. Кудинова, Е. Г. Репродуктивное здоровье женщин с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани: автореф. дис... д. м. н.[Текст] / Е. Г. Кудинова. –М., 2015. –49 с.
125. Кудинова, Е.Г. Структурные изменения органов, участвующих в становлении репродуктивной системы, у девочек 15-17 лет с наследственными нарушениями соединительной ткани[Текст]/ Е.Г. Кудинова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. –Т. 19, № 3. – С. 43–48.
126. Кудинова, Е.Г. Современные подходы к профилактике расстройств репродуктивной системы у девочек-подростков и женщин с наследственными нарушениями соединительной ткани и факторами геморрагического или тромбогенного риска[Текст]/ Е.Г.Кудинова, А.П.Момот, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. –2014. –№ 4 (57). –С. 49-53.
127. Кудинова, Е.Г. Эндокринные заболевания у кровных родственников девочек-подростков с наследственными нарушениями соединительной ткани[Текст]/ Е. Г. Кудинова, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. –2013. –№ 6 (53). –С. 17–24.
128. Кулешов, А.В. Состояние вегетативной нервной системы у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани[Текст]/ А.В. Кулешов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. –2017. –Т. 96, № 3. –С. 101–106.
129. Кучерук, В. М Особливості мікроциркуляції крові в матці та яєчниках у жінок із дисплазією сполучном'язової тканини тазового дна [Текст]/ В. М. Кучерук, Н. С. Шатковська, В. Ю. Онишко // Буков. мед. вісник. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 95–97.
130. Лам, М.М. Закономерности морфогенеза скелетных тканей позвоночника у детей с дисплазией соединительных тканей[Текст]/ М.М. Лам // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 28, № 1. – С. 40–44.

131. Лебедев, В. А. Современные подходы к лечению первичной дисменореи [Текст]/ В. А.Лебедев, П. В.Буданов, В. М. Пашков // Медицинские аспекты здоровья женщины.– 2010. – №7(35). – С. 37–42.
132. Логинова, Е.Н. Оценка функционального состояния и гемодинамики почек у пациентов с дисплазией соединительной ткани [Текст] / Е.Н. Логинова, Г.И. Нечаева, М.И. Шупина // Лечащий врач. – 2016. – Т. 1. – С. 58–61.
133. Лорей, А. А. Особенности течения беременности и родов у юных женщин [Текст]/ А. А. Лорей, И. М. Мирон, И. Н. Девятова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – № 24(4). – С. 88–95.
134. Лукина, Т.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как социальная проблема[Текст]/ Т.С. Лукина // Научная дискуссия: инновации в современном мире. –2015. –№ 9 (40). –С. 87–91.
135. Лук'яненко, Н. С. Місце недиференційованої дисплазії сполучної тканини в патології дитячого віку (огляд літератури) [Текст]/ Н. С. Лук'яненко, Н. А. Петріца, К. А. Кенс // Здоровье ребенка. – 2015. – № 2. – С. 177–182.
136. Ляховецкий, Б. И. Кожные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. к.м.н. [Текст]/ Б. И. Ляховецкий. – Екатеринбург, 2012. – 22 с.
137. Макаров, С.Ю. Особенности клиники ювенильного артрита у детей с дисплазией соединительной ткани[Текст]/ С.Ю. Макаров // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области.– 2017.– Т. 2.– № 2 (17). –С. 45–47.
138. Марушко, Ю. В. Клиническое значение синдрома дисплазии соединительной ткани для врачебной и спортивной практики [Текст]/ Ю. В. Марушко, Т. В. Марушко, И. Н. Гордиенко // Спорт.медицина. –2007. – № 2. – С. 24–31.
139. Масленников, А.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : дис. ... к. м. н. : 14.01.01 [Текст]/А.В. Масленников; [Место защиты: ГОУВПО "Башкирский государственный медицинский университет"]. –Уфа, 2014. – 80 с.
140. Медицинские и социальные аспекты дисменореи у школьниц разного гинекологического возраста[Текст] / О.В.Мощная, В.С.Орлова, М.И.Чурносков, И.В. Калашникова // Научные ведомости БелГУ.– 2012. – № 4(123). – С. 149–155.– Серия «Медицина. Фармация».

141. Межевитинова, Е. А. Дисменорея с позиций доказательной медицины [Текст]/Е. А. Межевитинова, П. Р.Абакарова, А. Н. Мгерян // Здоровье женщины. – 2015. – № 7(103). – С. 23–27.
142. Межевитинова, Е.А. Магний дефицитные состояния в гинекологической практике: клиническая оценка и методы коррекции [Текст]/ Е.А.Межевитинова, А.Н. Акопян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – № 4. – С. 91–99.
143. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://mkb-10.com/>.
144. Микроэлементоз как фактор формирования остеопении у подростков [Текст] / И. Н. Захарова [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2012. – С. 67–75.
145. Мингазова, Э.Н. Медико-социальная профилактика альгодисменореи как основной формы нарушения менструальной функции у девушек-подростков[Текст]/ Э.Н.Мингазова, Р.М. Атамбаева // Общественное здоровье и здравоохранение. –2015.– № 2. –С. 17–22.
146. Минеральная плотность костной ткани и маркеры костного метаболизма у женщин с дисплазией соединительной ткани[Текст] / М.Ю.Сметанин, С.Ю.Нургалиева, Н.Ю. Кононова [и др.] // Практическая медицина. –2019. –Т. 17, № 4. –С. 102–106.
147. Мирович, Е. Е. Биохимические особенности обмена коллагена у больных генитальным пролапсом с наличием клинико-фенотипических признаков соединительнотканной недостаточности [Текст] / Е .Е. Мирович // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 217–220.
148. Мирская, Н.Б Медико-социальная значимость нарушений и заболеваний костно-мышечной системы детей и подростков (обзор литературы)[Текст]/ Н.Б. Мирская, А.Н. Коломенская, А.Д. Синякина // Гигиена и санитария. –2015. –Т. 94, № 1. –С. 97-104.
149. Можейко, Л.Ф. Эффективность комплексной терапии нарушений менструальной функции у подростков[Текст]/ Л.Ф.Можейко, И.А.Гузей //Репродуктивное здоровье Восточная Европа. –2015. – № 2 (38). – С. 151–157.
150. Мозес, В.Г. Системные проявления дисплазии соединительной ткани у женщин с варикозным расширением вен малого таза [Текст]/ В.Г. Мозес, Г.А. Ушакова // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. –С. 42–44.

151. Молекулярно-генетические основы наследственных заболеваний соединительной ткани, сопровождающихся частыми переломами [Текст]/ Г.Т. Яхяева, Л. С. Намазова-Баранова, Т. В. Маргиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. –Т. 15, № 2. – С. 175–179.
152. Мощная, О. В. Особенности клинического течения и оптимизация подходов к лечению первичной дисменореи на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков: автореф. дис... к.м.н.[Текст] / О. В. Мощная–СПб., 2012.–24 с.
153. Мутовин, Г.Р. Основы клинической генетики [Текст] / Г.Р. Мутовин. – М., 2001. – 234 с.
154. Назаренко, М. Ю. Репродуктивное здоровье девочек-подростков высоко урбанизированного региона, методологические основы и организационные формы его сохранения: автореф. дис. ... к. м. н.[Текст] / М. Ю. Назаренко. – Томск, 2006. – 18с.
155. Нарижный М.Ю. Состояние здоровья подростков (по результатам анкетирования родителей) [Текст] / М. Ю. Нарижный // Здоровье и здравоохранение в России : сборник статей II Научной конференции молодых ученых с международным участием. – Москва, 2018. – С. 26–37.
156. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1-й пересмотр)[Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 32.
157. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани [Текст] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 2–76.
158. Начетова, Т.А. Перинатальный анамнез и особенности функции репродуктивной системы матерей девочек-подростков со вторичной аменореей[Текст] / Начетова Т.А. // Здоровье ребенка. –2014. –№ 2 (53). –С. 50–53.
159. Невротические нарушения развития у детей и недифференцированная дисплазия соединительной ткани, частота встречаемости[Текст] / Д.В. Синецкая, Е.А. Балакирева, Л.И. Лавлинская [и др.] // Молодежный инновационный вестник. –2017. – Т. 6, № 1. – С. 178–180.
160. Недифференцированные формы мезенхимальной дисплазии как фактор риска формирования патологии органов репродуктивной системы [Текст] / В.

- К. Чайка, Э. Б. Яковлева, М. Ю. Сергиенко, Л. В. Желтоноженко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2012. – Т.17, № 2. – С. 45–48.
161. Нестеренко, З. В. Дисплазия соединительной ткани – медико-социальный феномен XXI века [Текст] / З. В. Нестеренко // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 1 (5) – С. 17–23.
 162. Нестеренко, З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани [Текст] / З.В. Нестеренко // Здоровье ребенка. – 2010. – № 5 (26). – С. 193–195.
 163. Неханевич О. Б. Особливості лікарського контролю за особами з ознаками дисплазії сполучної тканини на етапах відбору та спортивного вдосконалення: автореф. дис. ... д. м.н. [Текст] / О. Б. Неханевич–Дніпропетровськ, 2016. – 40 с.
 164. Нечаева Г. И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов [Текст] / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова. – Омск : Типография БЛАНКОМ, 2007. – 188 с.
 165. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению [Текст] / Г.И. Нечаева, А.И. Мартынов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – 400 с.
 166. Нечаева, Г.И. Патология почек при дисплазии соединительной ткани: междисциплинарный подход [Текст] / Г.И. Нечаева, Е.Н. Логинова, А.Ю. Цуканов // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 54–57.
 167. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями [Текст] / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.В. Друк // Врач. – 2006. – № 1. – С. 19–23.
 168. О диагностике дефицита магния [Текст] / О.А. Громова, А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 2(16). – С. 5–10.
 169. О нейроэндокринных взаимосвязях дисплазии соединительной ткани и заболеваний репродуктивной системы [Текст] / Г.М. Зиятдинова, Д.А. Ниаури, А.В. Максимова [и др.] // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : Российский сборник научных трудов с международным участием. – Тверь-Санкт-Петербург, 2010. – С. 476–486.
 170. Орлова, В.С. Дисплазия соединительной ткани - фактор, усугубляющий менструальный болевой синдром в подростковом возрасте [Текст] / В.С. Орлова, О.В. Трушина, И.В. Калашникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 1. – С. 38–46.
 171. Орлова, Н.И. Нарушения микроциркуляции у пациентов с дисплазией соединительной ткани: механизмы формирования, клиническое

- значение[Текст] / Н.И. Орлова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 263.
172. Особенности клинического течения первичной дисменореи у девочек-подростков на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани[Текст] / В.С.Орлова, О.В.Мощная, И.В. Калашникова // Современные проблемы науки и образования. –2012. –№ 5. –С. 13.
 173. Особенности костного метаболизма у молодых спортсменов при дисплазии соединительной ткани [Текст] / О. В. Даниленко [и др.] // Теория и практика физической культуры. – 2015.–№ 2. – С. 57–59.
 174. Особенности развития и течения заболеваний, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани, у детей пубертатного возраста[Текст] / О.В.Сидорович, В.И.Горемыкин, С.Ю.Елизарова, И.В. Королева // Саратовский научно-медицинский журнал. –2011. –Т. 7, № 1. –С. 123–126.
 175. Особенности репродуктивного здоровья современных девочек-подростков (аналитический обзор) [Текст] / Е. С. Михайлин, Л. А. Иванова, А. Г. Савицкий, И. В. Берлев // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 2. –С. 63–72.
 176. Оценка уровня магния в ротовой жидкости у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Н. Ю. Кононова, Е. Г. Бутолин, В. Г. Иванов, М. В. Максимова // Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 362–367.
 177. Панченко О. А. Роль психогенных факторов в возникновении функциональных расстройств у детей и подростков [Текст] / О. А. Панченко, Н. П. Цапро, Е. Б. Симоненко // Сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции. – 2010. – Т. 22, № 4. – С. 35–37.
 178. Патогенетические аспекты формирования пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста [Текст] / Е. Д.Мирович, В. А.Митюков, А. В. Чурилов [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2009. –Т. 10, № 2. – С. 174–177.
 179. Патогенетическое обоснование лечения дисменореи [Текст] / В.И.Краснопольский, О.Ф.Серова, В.А.Туманова, Н.В.Зароченцева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – № 1. – С. 72–77.
 180. Пашинская, Н.Б. Структура и частота встречаемости различных синдромов соединительнотканной дисплазии при соматической патологии у детей и подростков [Текст] / Н. Б. Пашинская, А. Н. Демяненко,

- Г. П.Бычкова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. / Под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, Е. А. Николаевой. – М., Тверь, Спб., 2013. – С. 37–39.
181. Первичная дисменорея девочек-подростков как предиктор развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / А. П. Геворгян, Е. В. Сибирская, Л. В. Адамян, К. Н. Арсланян // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 77–85.
 182. Перспективы применения комбинированных лекарственных препаратов, содержащих калий и магний [Текст] / Е. Дворянкова, А. Шевченко, Ю. Шилова, И. Сумакова // Врач. – 2012. – № 8. – С. 49-51.
 183. Пискалов, А. В. Хронический тазовый болевой синдром у девочек [Текст] / А. В. Пискалов, С. В. Баринов, В.С. Плаксина // Детская Хирургия. – 2014. - № 4. – С. 8–12.
 184. Показатели минерального обмена у детей и подростков с дисплазией соединительной ткани[Текст] / С. Е. Лебедькова, В. В. Суменко, Е. В. Черкасова [и др.] // Лечение и профилактика. – 2015. – № 1 (13). – С. 34–37.
 185. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций [Текст] / Л. Н. Аббакумова, В. Г. Арсентьев, Т. И. Кадурина [и др.] // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 4. – С. 5–36.
 186. Попова С. С. Оценка гормонального статуса больных с поликистозом яичников и признаками соединительнотканной дисплазии /[Текст] С. С. Попова // Пробл. эндокрин. патології. – 2005. – № 2. – С. 22–27.
 187. Починок, Т. В. Ефективність корекції електролітного дисбалансу та вегетативних порушень у дітей пубертатного віку з проявами дисплазії сполучної тканини [Текст] / Т. В. Починок, Т. В. Веселова // Журн. клініч. та експерим. мед. дослідж.. – 2014. – Т. 2, № 4. – С. 498–507.
 188. Починок, Т. В. Стан здоров'я та реабілітація дітей з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини [Текст] / Т. В. Починок, О. В. Тяжка, М. М. Васюкова [и др.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 4. – С. 82–83.
 189. Профилактика потерь здоровья у лиц подросткового возраста с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани [Текст] / Е.

- А. Иванова, О. В. Плотникова, А. В. Глотов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 93–97.
190. Психическое здоровье подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Е. П. Тимофеева, Т. И. Рябиченко, Г. А. Скосырева [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 61–66.
 191. Психовегетативная дисфункция, особенности вариабельности сердечного ритма и аритмии у подростков с синдромом соединительнотканной дисплазии [Текст] / А. В. Почивалов, А. В. Бабкина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2008. – № 2. – С. 56–62.
 192. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) [Текст] / В. О. Дедова, Н. Я. Доценко, С. С. Боев [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2011. – № 2. – С. 6.
 193. Репродуктивное здоровье в подростковом возрасте [Текст] / Т. П. Шевлюкова, Н. В. Фольц, В. В. Хасанова, Д. И. Боечко // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 4. – С. 92–95.
 194. Рефлексотерапия венозных дисгемий у подростков с дисплазией соединительной ткани [Текст] / Н. Е. Щербакова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – № 1. – С. 6–8.
 195. Роль наследственных тромбофилий и синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе женского бесплодия (клинико-морфологическое исследование) [Текст] / Т. А. Демура, Е. А. Коган, А. С. Занозин [и др.] // Архив патологии. – 2015. – Т. 77, № 4. – С. 3–10.
 196. Руководство по гинекологии детей и подростков [Текст] / под ред. В. И. Кулакова, Е. А. Богдановой. – Москва : МИА, 2005. – 336 с.
 197. Рычкова, Т. И.
Физиологическая роль магния и значение его дефицита при дисплазии соединительной ткани у детей [Текст] / Т. И. Рычкова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2011. – № 90 (2). – С. 114–120.
 198. Рябиченко, Т. И. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков с дефицитом массы тела [Текст] / Т. И. Рябиченко, Г. А. Скосырева, Т. В. Карцева // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 44–47.

199. Садуакасова, Ш. М. Эффективность лечения дисменореи у девочек-подростков [Текст]/ Ш.М.Садуакасова, Г.Ж.Жатканбаева, Г. М. Несипбаева // Вестник КазНМУ. – 2014. – № 4. – С.29–31.
200. Салимова, А. Д. Недифференцируемая дисплазия соединительной ткани у подростков [Текст]/ А. Д. Салимова // Неделя науки – 2017 : материалы Всероссийского молодёжного форума с международным участием, Ставрополь, 23-24 ноября 2017 г. – Ставрополь, 2017. – С. 257–258.
201. Санеева, Г.А. Структура и клиническое значение тиреоидной патологии в аспекте дисплазии соединительной ткани при гипермобильном синдроме[Текст]/ Г.А. Санеева // Международный научно-исследовательский журнал. –2017. – № 1-1 (55). – С. 160–163.
202. Семейные проявления недифференцированного синдрома дисплазии соединительной ткани и ассоциированная соматическая патология [Текст] / А. С. Калмыкова, Н. А. Федько, Н. В. Зарытовская В. С. Калмыкова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2. – Вып.2. – С. 264–267.
203. Сидоров, Г. А. Особенности состояния здоровья детей с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани : комплексное клинико-социальное исследование : автореферат дис. ... к.м.н. : 14.01.08, 14.02.03 /[Текст] /Г. А. Сидоров; [Место защиты: Смол. гос. мед. акад.]. – Смоленск, 2011. –26 с.
204. Сидорович, О.В. Причины развития и распространенность недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей пубертатного возраста[Текст]/ О.В. Сидорович // Современные проблемы науки и образования. –2017. –№ 5. –С. 150.
205. Сидорович, О.В. Развитие, особенности течения заболеваний, ассоциированных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, у детей пубертатного возраста : автореф.дис. ... к.м.н.[Текст]/ О.В. Сидорович. – Саратов, 2011. – 23 с.
206. Скепьян, Е.Н. Современные возможности повышения эффективности иммунореабилитации у часто болеющих детей[Текст]/ Е.Н. Скепьян // Медицинский журнал. – 2017. – № 1 (59). – С. 24–32.

207. Слатина, М.Ю. Внешние проявления соединительнотканной дисплазии у школьников / [Текст] М.Ю.Слатина, Е.Е.Краснова, В.В. Чемоданов // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 34–37.
208. Слипка, М.И. Подросток: здоровье и болезни в современном мире [Текст] / М.И.Слипка, А.М.Мамедьяров, О.И. Маслова // Системная интеграция в здравоохранении. – 2015. – № 1 (25). – С. 50–64.
209. Смольнова, Т. Ю. Диагностика и тактика ведения больных с дисплазией соединительной ткани в акушерстве и гинекологии : обзор [Текст] / Т. Ю. Смольнова, Л. В. Адамян // Российский медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С. 41–46.
210. Смольнова, Т. Ю. Динамика фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани в различные возрастные периоды. Актуальность проблемы в акушерстве и гинекологии [Текст] / Т. Ю. Смольнова, Л. В. Адамян // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 74–79.
211. Совершенствование диспансерного наблюдения детей с различной степенью дисплазии соединительной ткани [Текст] / Г.А.Сидоров, А.Ф.Виноградов, Е.М. Корнюшо [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 4. – С. 136–139
212. Современные представления о генетике остеоартроза [Текст] / Д.А. Шаповалова, А.В. Тюрин, Э.К. Хуснутдинова, Р.И. Хусаинова // Медицинская генетика. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 3–10.
213. Современные методы физических исследований коллагена при недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] / С.В.Реушева, М.Ю.Реушев, С.Ю.Пастухова, Е. С. Паничева // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 11. – С. 24–26.
214. Современные представления о дисплазии соединительной ткани [Текст] / Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник, М. И. Кесова, А. Е. Донников // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2016. – № 3. – С. 46–50.
215. Соколов, В.А. Диагностика дисплазии соединительной ткани неклассифицированного типа [Текст] / В.А. Соколов, Г.И. Подолинный // Вестник Приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки. – 2013. – № 2 (44). – С. 63–67.
216. Солейко, О. В. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування : навч. посіб. [Текст] / О. В. Солейко, Н. А. Рикало, І. П. Осипенко, Л. П. Солейко. – Вінниця : Нова Книга, 2014. – 166 с.

217. Состояние здоровья детей в подростковом возрасте[Текст]/ А.А.Ермашова, Н.А.Коновалова, А.И. Бреднева [и др.]// Альманах клинической медицины. – 2015. –№ 36. –С. 90–92.
218. Состояние репродуктивной системы у подростков с маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани[Текст]/ О.А. Генова, Е.В. Ракицкая, Р.В. Учакина, В.К. Козлов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 55–59.
219. Состояние свободнорадикального окисления у беременных при недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст]/ В. В. Парейшвили, А. П. Вахромеев, О. Г.Ситникова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога.– 2015. – Т. 15, № 5. – С. 4–9.
220. Способ скрининговой диагностики дисплазии соединительной ткани у детей[Текст]/ В.Г.Арсентьев, О.Б.Лецюк, Е.П.Ушакова, Н.П. Шабалов // Российский медицинский журнал. –2014. –№ 3. –С. 26–29.
221. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития [Текст]/ под ред. В.И.Кулакова, Е. В. Уваровой. – Москва : «Триада-х», 2004. – 136 с.
222. Степанова, Е. А. Нарушения менструального цикла у девочек-подростков с дисплазией соединительной ткани[Текст]/ Е.А.Степанова, С.И. Колесников // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. –2012. –№ 2-2 (84). –С. 49–53.
223. Степанова, Е. А.. Особенности менструальной функции у девочек-подростков с системной дисплазией соединительной ткани : автореф. дис.... к. м. н. [Текст]/ Е. А. Степанова; Место защиты: ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». – Иркутск, 2012. – 23 с.
224. Структура гинекологических заболеваний и реализация репродуктивной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса: проспективное исследование[Текст]/ И.В. Жуковец, О.Я. Лещенко, А.В. Аталян, Д.П. Подошвелев // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 40–46.
225. Стяжкина, С.Н.Дисплазия соединительной ткани в современной клинической практике [Текст] / С.Н.Стяжкина, А.Д.Князев, И.И. Минаханов // Современные инновации. –2016. –№ 5 (7). –С. 57–64.
226. Стяжкина, С.Н.Статистика заболеваемости дисплазией соединительной ткани [Текст] / С. Н. Стяжкина, Э. Е. Егорова // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 6. – С. 73.

227. Творогова, Т.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков[Текст]/ Т.М.Творогова, А.С. Воробьева // РМЖ. –2012.– Т. 20, № 24. –С. 1215–1221.
228. Типологическая классификация групп здоровья школьников с сочетанной патологией и поведенческими факторами риска [Текст]/ Н. Г.Калева, О. Ф.Калев, Д. К.Волосников, В. А. Миронов // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 10 (75). – С. 112–116.
229. Тихомирова, Н.Ю. Влияние недифференцированной дисплазии на индивидуальные показатели здоровья лиц молодого возраста[Текст]/ Н.Ю. Тихомирова, Л.Н. Елисеева, Н.П. Белозерова // Аспирант. –2015. –№ 5-2 (10). – С. 11–15.
230. Торшин, И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния [Текст] / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 4 (314). – С. 230–238.
231. Трушина, О.В. Физическое развитие и соматический фон девушек-подростков, страдающих дисменореей, сочетанной с дисплазией соединительной ткани [Текст] / О.В.Трушина, В.С. Орлова, И.В. Калашникова // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. –2018. –Т. 41, № 1. – С. 36-45
232. Тузов, С. Л. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска сомато-вегетативных расстройств у девочек-подростков [Текст]/ С. Л.Тузов, Н. С.Карташева, А. В. Котовский // Актуальные вопросы неврологии и соматоневрологии : сборник статей Международной научно-прикладной конференции, Пенза, 26-27 декабря 2017 г. – Пенза, 2017. –С. 84–89.
233. Тюрин, А.В. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (VDR) с остеоартритом и дисплазией соединительной ткани [Текст]/ А.В. Тюрин, Р.И.Хусаинова, Н.Н.Хуснутдинова // Медицинская генетика. – 2014. – Т. 13, № 9. – С. 18–27.
234. Уварова, Е. В. Особенности биоценоза влагалища и шейки матки у первобеременных молодых женщин с наследственными нарушениями соединительной ткани и расстройствами менструаций [Текст] / Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. –2014. – №1. – С.28–34.
235. Уварова, Е. В. Патология репродуктивной системы в детском и подростковом возрасте // Гинекология. Национальное руководство. [Текст]/ Под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, И. Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 186–193.

236. Уварова, Е.В. Полиморфизмы генов рецепторов эстрогенов и коллагена. Возможная этиологическая роль в сочетанном развитии гипоталамической дисфункции и дисплазии соединительной ткани [Текст]/ Е. В. Уварова, Е. П. Хащенко // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2010. – № 3. – С. 57 – 75.
237. Улубиева, Е.А. Влияние магния на сердечно-сосудистую систему у женщин [Текст] / Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 87–93.
238. Федотова, С.А. Социально-психологические факторы, обеспечивающие подросткам с дисплазией соединительной ткани высокий уровень адаптированности [Текст] / С.А. Федотова // Медицинская психология в России. – 2015. – № 2 (31). – С. 10.
239. Фенотипы дисплазии соединительной ткани и профилактический скрининг молодёжи [Текст]/ М.Е. Евсеева, М.В. Ерёмин, Е.Н. Фурсова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 1-1. – С. 178–179.
240. Физическое и половое развитие девочек-подростков с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст]/ О. И. Кузьминова, В. Д. Петерсон, Т. И. Рябиченко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 1. – С. 47–49.
241. Хохлова, О.И. Особенности метаболизма костной ткани у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст]/ О.И. Хохлова, Г.Ю. Калаева, И.М. Устьянцева // Физиология человека. – 2014. – Т. 40, № 3. – С. 101.
242. Хурасева, А.Б. Роль синдрома задержки внутриутробного развития плода в генезе клинических проявлений дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков [Текст]/ А.Б. Хурасева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 6. – С. 65–69.
243. Чемоданов, В.В. Особенности клинического течения и терапии атопического дерматита на фоне дисплазии соединительной ткани [Текст]/ В.В. Чемоданов, Е.Е. Краснова, Е.Б. Карпова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 233.
244. Чечулина, О.В. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании репродуктивного здоровья девочек-подростков [Текст]/ О.В. Чечулина, Л.Ф. Орлова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2013. – № 4. – С. 102–103.

245. Чечулина, О.В. Соматическое и репродуктивное здоровье девочек-подростков при синдроме соединительнотканной дисплазии [Текст]/ О.В. Чечулина, О.В. Данилова, Л.Ф. Орлова // Практическая медицина. – 2012. – №9. – С. 87–91.
246. Шамина, И.В. Комплексный подход к проблемам становления репродуктивной функции у девочек. новые возможности применения фитопрепаратов[Текст]/ И.В.Шамина, Г.В. Дудкова // Гинекология. –2014. – Т. 16, № 4. –С. 28–32.
247. Шниткова, Е.В. Дисплазия соединительной ткани - еще не болезнь?[Текст]/ Е.В. Шниткова, И.С. Сесорова // Научный поиск. –2016. –№ 4. –С. 74–77.
248. Яковлев, В. М. Терминология, определения с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани [Текст]/ В. М. Яковлев // Врожденные дисплазии соединительной ткани : тезисы симпозиума. – Омск, 1990. – С. 3–5.
249. Якубова, О.А. Клиническое значение оксипролина у девушек с дисплазией соединительной ткани при первичной дисменорее[Текст]/ О.А. Якубова // Медицинский альманах. –2012. –№ 5 (24). –С. 100–102.
250. Якубова, О. А. Дифференцированная диагностика ювенильной дисменореи [Текст]/О. Я. Якубова//Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 2. – С. 18–21.
251. A comparison of the efficacy and safety of complementary and alternative therapies for the primary dysmenorrhea: A network meta-analysis protocol [Text] / F. Zhai, D. Wang, Z. Hua [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98, № 19. – e15586.
252. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS) [Text] / A. Moini Jazani, H. Nasimi Doost Azgomi, A. Nasimi Doost Azgomi [et al.] Daru. – 2019. – Vol. 27, № 2. – P. 863–877.
253. A newly recognized syndrome with characteristic facial features, skeletal dysplasia, and developmental delay[Text] / W. A. Baratela, M. B. Bober, G. E. Tiller [et al.] // Am. J. Med. Genet.– 2012. – Vol. 158 A, № 8. – P. 1815–1822.
254. A specific profile of luteal phase progesterone is associated with the development of premenstrual symptoms [Text] / T. A. Lovick, V.G. Guapo, Anselmo- J.A. Franci [et al.] // Psycho-neuro-endocrinology. – 2017. – № 75. – P. 83–90.
255. Agarwal A. K. Study of dysmenorrhea during menstruation in adolescent girls [Text] / A. K. Agarwal, A. A. Agarwal // Indian Journal of Community Medicine. – 2010. – Vol. 35, № 1. – P. 159–164.

256. Akbaş E. Acute Effects of Connective Tissue Manipulation on Autonomic Function in Healthy Young Women [Text] / E. Akbaş, B. Ünver, E. U. Erdem // Complement. Med. Res. – 2019. – Vol. 26, № 4. – P. 250–257.
257. Association between calcium-phosphorus balance and adolescent idiopathic scoliosis: A meta-analysis [Text] / Q. Zhu, J. Chen, C. Chen [et al.] // Acta Orthop. Traumatol. Turc. – 2019. – Vol. 53, № 6. – P. 468–473.
258. Ataee M. Cholecalciferol for Primary Dysmenorrhea in a College aged Population – A Clinical Trial. [Text] / M. Ataee, M. Zangeneh, M. Mahboubi // Journal of Biology and Today's World. – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 54–57.
259. Bahrami A. Menstrual disorders and premenstrual symptoms in adolescents: prevalence and relationship to serum calcium and vitamin D concentrations [Text] / A. Bahrami // J. Obstet. Gynaecol. – 2018. – № 21. – P. 1–7.
260. Bone Density and Timing of Puberty in a Longitudinal Study of Girls [Text] / A. M. Cattran, H. J. Kalkwarf, S.M. Pinney [et al.]. // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2015. – Vol. 28, № 3. – P. 170–172.
261. Can we distinguish respiratory viral infections based on clinical features? a prospective pediatric cohort compared to systematic literature review [Text] / X. Ma, T. Conrad, M. Alchikh [et al.] // Rev. Med Virol. – 2018. – Vol. 28, № 5. – e1997.
262. Carlson L. J. Development of Ovulatory Menstrual Cycles in Adolescent Girls / [Text] / L. J. Carlson, N.D. Shaw. J. Pediatr. Adolesc Gynecol. – 2019. – Vol. 32, № 3. – P. 249–253.
263. Catamenial dermatoses associated with autoimmune, inflammatory, and systemic diseases: A systematic review [Text] / C. Zachary, N. Fackler, M. Juhasz [et al.]. // Int. J. Womens Dermatol. – 2019. – Vol. 5, № 5. – P. 361–367.
264. Characterizing adolescents with heavy menstrual bleeding and generalized joint hypermobility [Text] / N. E. Kendel, F.W. Haamid, M. Christian-Rancy, S.H. O'Brien // Pediatr. Blood Cancer. – 2019. – Vol. 66, № 6. – e27675.
265. Chronic fatigue in Ehlers-Danlos syndrome-Hypermobility type [Text] / A. Hakim, I. De Wandele, C. O'Callaghan [et al.] // Am J Med Genet C Semin Med Genet. – 2017. – Vol. 175, № 1. – P. 175–180.
266. Clinical and biochemical characteristics of women with menstrual disturbance [Text] / S.Y. Shen, S.Y. Huang, C.H. Hsieh [et al.] // J. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 53, № 2. – P. 178–82.

267. Clinical and immunological profile in patients with mixed connective tissue disease [Text] / T. Ahsan, U. Erum, A. Dahani, D. Khowaja // J. Pak. Med. Assoc. – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 959–962.
268. Comparison of Reflexology and Connective Tissue Manipulation in Participants with Primary Dysmenorrhea [Text] / F. Demirtürk, Z.Y. Erkek, Ö. Alparslan [et al.] // J. Altern. Complement. Med. – 2016 – Vol. 22, № 1. – P. 38–44.
269. Comparison of the upper and lower airway microbiota in children with chronic lung diseases [Text] / B. Ahmed, M. J. Cox, L. Cuthbertson [et al.] // PLoS One. – 2018 – Vol. 13, № 8. – e0201156.
270. Continuous low-level topical heat in the treatment of dysmenorrhea [Text] / M. D. Akin, K.W. Weingand, D.A. Hengehold [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 97, № 3. – P. 343-9.
271. Cytogenetic analysis of patients with primary amenorrhea in Eastern India [Text] / S. Ghosh, S. Roy, P. Pal [et al.]. / J. Obstet. Gynaecol. – 2018 – Vol. 38, № 2 – P. 270-275. doi: 10.1080/01443615.2017.1353595.
272. Dawood M. Y. Primary Dysmenorrhea: advances in Pathogenesis and Management [Text] / M. Y. Dawood // Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 108, № 2. – P. 428–441.
273. Dawson R. The Role of the General Practitioner in Evaluation and Treatment of Girls with Menstrual-Related Complaints [Text] / R. Dawson // Pediatr. Ann. – 2019. – Vol. 48, № 5. – e187-e189.
274. Deligeoroglou E. Menstrual disturbances in puberty [Text] / E. Deligeoroglou, P. Tsimaris // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2010. – Vol. 24, № 2. – P. 157–171.
275. Do the trace elements play a role in the etiopathogenesis of developmental dysplasia of hip? [Text] / S. Guner, S. I. Guner, M. A. Gokalp [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 910–913.
276. Durgam S. Cellular and Molecular Factors Influencing Tendon Repair [Text] / S. Durgam, M. Stewart // Tissue Eng Part B Rev. – 2017. – Vol. 23, № 4. – P. 307–317.
277. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: a review in different country / V. De Sanctis, A.T. Soliman, H. Elsedfy [et al.] // Acta Biomed. – 2016. – Vol. 87, № 3. – P. 233–246.

278. Efficacy of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of dysmenorrhea: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study [Text] / H. Fujiwara, R. Konno, S. Netsu [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2010. – Vol. 148, № 2. – 195-198.
279. Endocrine Abnormalities in Adolescents with Menstrual Disorders [Text] / S. R. Rajiwade, H. Sagili, R. Soundravally, L. Subitha // *J. Obstet. Gynaecol. India*. – 2018. – Vol. 68, № 1. – 58-64.
280. Etiopathogenesis of dysmenorrhea [Text] / G. Mrugacz, C. Grygoruk, P. Sieczyński [et al.] // *Med. Wieku Rozwoj.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 85-91.
281. Fast food consumption alongside socioeconomic status, stress, exercise, and sleep duration are associated with menstrual irregularities in Korean adolescents: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2013 [Text] / H.S. Lim, T.H. Kim, H.H. Lee [et al.]. // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 27, № 5. – P. 1146-1154.
282. Female reproductive system dysplasia: a clinical study of 924 cases [Text] / Y. B. Liu, L. Yan, Y. Zhou [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2019. – Vol. 54, № 3. – P. 166–172.
283. Foster C. Menstrual Irregularities [Text] / C. Foster, H. Al-Zubeidi // *Pediatr. Ann.* – 2018. – Vol. 47, № 1. – e23-e28.
284. Fractures and bone mineral density in childhood / C. Hofmann, H. Girschick, C. Lapa [et al.] // *Z. Rheumatol.* – 2019. – Vol. 78, № 7. – P. 636–644.
285. Furuya T. Bone and calcium metabolism in patients with rheumatoid arthritis [Text] / T. Furuya // *Clin. Calcium*. – 2011. – Vol. 21, № 9. – P. 1369-75.
286. Gait Deviations in Children With Osteogenesis Imperfecta Type I [Text] / C. R. Garman, A. Graf, J. Krzak [et al.] // *J. Pediatr. Orthop.* – 2019. – Vol. 39, № 8. – e641-e646.
287. Glesby M. J. Association and systemic abnormalities of connective tissue [Text] / M. J. Glesby, R. E. Pyeritz // *JAMA*. – 1989. – Vol. 262 – P. 523–528.
288. Gorkem S. B. Imaging findings of mixed connective tissue disease in children and adolescents: a case series [Text] / S. B. Gorkem, A. S. Doria, S. Tse // *Jpn. J. Radiol.* – 2019. – Vol. 37, № 5. – P. 371–379
289. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies [Text] / Z. Harel // *Journal Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2012. – Vol. 13, № 15. – P. 2157–2170.

290. Henriët P. The endocrine and paracrine control of menstruation [Text] / P. Henriët, H. P. Gaide Chevonnay, E. Marbaix // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2012. – № 2. – P. 197–207.
291. Heritable disorders of connective tissue: Description of a data repository and initial cohort characterization [Text] / R. Bascom, J. R. Schubart, S. Mills [et al.] // *Am. J. Med Genet A*. – 2019. – Vol. 179, № 4. – P. 552–560.
292. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents [Text] / A. Bahrami, A. Avan, H. R. Sadeghnia [et al.]. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 34, № 8. – P. 659–663.
293. Hormonal and bone parameters in pubertal girls [Text] / V. Cirmanova, I. Zofkova, P. Kasalicky [et al.] // *Physiol Res*. – 2017. – 66 (Supplementum 3) – S419–S424.
294. Hormonal Predictors of Abnormal Luteal Phases in Normally Cycling Women [Text] / S. H. Abdulla, T. P. Bouchard, R. A. Leiva [et al.]. // *Front. Public. Health*. – 2018. – № 6. – P. 144.
295. Hypothalamic amenorrhea in a Camurati-Engelmann disease – a case report [Text] / B. Meczekalski [et al.] // *Gynecol Endocrinol*. – 2013. – Vol. 29, № 5. – P. 511–514.
296. Hypothalamic amenorrhea in a Camurati-Engelmann disease – a case report [Text] / B. Meczekalski, A. Czyzyk, A. Podfigurna-Stopa, [et al.] // *Gynecol. Endocrinol*. – 2013. – Vol. 29, № 5. – P. 511 –514.
297. Iacovides S. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review [Text] / S. Iacovides, I. Avidon, F.C. Baker // *Human Reproduction Update*. – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 762–778.
298. Individual and cyclic estrogenic profile in women: Structure and variability of the data [Text] / C. Bozzolino, S. Vaglio, E. Amante [et al.] // *Steroids*. – 2019. – № 150. – P. 108–132.
299. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue [Text] / P. Beighton [et al.] // *Am. J. of Med. Genetics*. – 1988. – Vol. 29. – P. 581–594.
300. Jamieson M A. Disorders of Menstruation in Adolescent Girls [Text] / M. A. Jamieson // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol. 62, № 4. – P. 943–61.
301. Jaroslava D. Hormonal cytology [Text] / D. Jaroslava, S. Jana // *Cesk. Patol*. – 2019. – Vol. 55, № 2. – P. 96–106. Review.

302. Johnston L. Menstrual pain (dysmenorrhoea) [Text] / L. Johnston // Prof. Nurs. Today. – 2014. – 18, № 1. – P. 13–14.
303. Ju H. The prevalence and risk factors of dysmenorrheal [Text] / H. Ju, M. Jones, G. Mishra // Epidemiologic. Reviews. – 2014. – № 36. – P. 104–113.
304. Kamel D.M. Experience of dysmenorrhea among a group of physical therapy students from Cairo University: an exploratory study [Text] / D. M Kamel, S. A. Tantawy, G. A. Abdelsamea // J. Pain. Res. – 2017. – № 10– P. 1079-1085.
305. Kazama M. Prevalence of Dysmenorrhea and Its Correlating Lifestyle Factors in Japanese Female Junior High School Students [Text] / M. Kazama, K. Maruyama, K. Nakamura // The Tohoku Journal of Experimental Medicine. – 2015. – Vol. 2, № 236. – P. 107–113.
306. Klein D.A. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management [Text] / D. A. Klein, S. L. Paradise, R. M. Reeder // Am. Fam. Physician. – 2019. – Vol. 100, № 1. – P. 39–48.
307. Klein K. O. Review of Hormone Replacement Therapy in Girls and Adolescents with Hypogonadism [Text] / K. O. Klein, S. A. Phillips // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2019. – Vol. 32, № 5. – P. 460–468.
308. Management of multiple neurological complications in mixed connective tissue disease: A case report [Text] / Y. Hao, L. Feng, Y. Teng [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 31. – e11360.
309. Matteson K. A. Menstrual Health as a Part of Preventive Health Care [Text] / K. A. Matteson, K. M. Zaluski // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2019.– Vol. 46, № 3. –P. 441–453.
310. Menstrual cycle in adolescence: Clinical and laboratory parameters[Text] / T. Bouzas, D. Rodeiro // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2012. – Vol. 119. – P. 567 – 568.
311. Menstrual disorders and premenstrual symptoms in adolescents: prevalence and relationship to serum calcium and vitamin D concentrations [Text] / A. Bahrami, [et. al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2018. – № 21. – P. 1–7.
312. Merens T. A. Gynecologic Concerns in the Adolescent Girl [Text] / T. A. Merens. // Pediatr. Ann. – 2016. – Vol. 45, № 1. – P. e4-7.
313. Merviel P. What is the purpose of menstruation? [Text] / P. Merviel, C. Jamin // Gynecol. Obstet. Fertil. Senol. – 2019. – Vol. 47, № 3. – P. 263–264.

314. Microenvironmental regulation by fibrillin-1 [Text] / G. Sengle, K. Tsutsui, D. R. Keene [et al.] // PLoS Genet. – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. e1002425.
315. Mosca M. Mixed connective tissue diseases: new aspects of clinical picture, prognosis and pathogenesis [Text] / M. Mosca // Isr. Med. Assoc. J. – 2014. – Vol. 16, № 11. – P. 725–726.
316. Münstedt K. Patients' decisions regarding the treatment of primary dysmenorrhoea [Text] / K. Münstedt, T. Riepen // Complement Ther. Med. – 2019. – № 45. – P. 1–6.
317. Neonatal uterine bleeding as a biomarker for reproductive disorders during adolescence: a worldwide call for systematic registration by nurse midwife [Text] / P. Puttemans, G. Benagiano, C. Gargett [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2017. – Vol. 30, № 12. – P. 1434–1436.
318. Neuropsychological function in relation to dysmenorrhea in adolescents [Text] / A. Bahrami, H. Sadeghnia, A. Avan [et al.]. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2017. – 215. – P. 224–229.
319. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhea [Text] / J. Marjoribanks, R. O. Ayeleke, C. Farquhar, M. Proctor // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. - № 7. – P. 188.
320. Obstructive Müllerian Anomalies in Menstruating Adolescent Girls: A Report of 22 Cases [Text] / K. Kapczuk, Z. Friebe, K. Iwaniec, W. Kędzia // J. Pediatr. Adolesc Gynecol. – 2018. – Vol. 31, № 3. – P. 252–257.
321. Oral Health-Related Quality of Life in People with Rare hereditary Connective Tissue Disorders: Marfan Syndrome [Text] / M. Hanisch [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2018. – Vol. 15, № 11. – pii: E2382.
322. Osayande A. S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea [Text] / A. S. Osayande, S. Mehulic // American Family Physician. – 2014. – Vol. 89, № 5. – P. 341–346.
323. Özdemir Ö. Autoimmune Progesterone Dermatitis: A Case Report [Text] / Ö. Özdemir, G.G. Yahşi, C. R. Atalay // Rev Bras Ginecol Obstet. – 2019. – Vol. 41, № 3. – P. 203–205.
324. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia using targeted next-generation sequencing: an analysis of 30 cases [Text] / Y. Liu, L. Wang, Y. K. Yang [et al.] // Diagn. Pathol. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 76.

325. Prevalence of menstrual pain in young women: what is dysmenorrhea? [Text] / G. Grandi, S. Ferrari, A. Xholli [et al.] // *Journal of Pain Research*. – 2012. – № 5. – P.169-174.
326. Pubertal timing and bone phenotype in early old age: findings from a British birth cohort study [Text] / D. Kuh, S. G. Muthuri, A. Moore [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2016. – Vol. 45, № 4. – P. 1113-1124.
327. Ragni M. V. Case-based discussion on the implications of exogenous estrogens in hemostasis and thrombosis: the hematologist's view [Text] / M. V. Ragni // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. – 2019. – Vol. 2019, № 1. – P. 152–157.
328. Rates of Anovulation in Adolescents and Young Adults with Moderate to Severe Primary Dysmenorrhea and Those without Primary Dysmenorrhea [Text] / L. C. Seidman, K. M. Brennan, A. J. Rapkin, L. A. Payne // *J. Pediatr. Adolesc Gynecol.* – 2018. – Vol. 31, № 2. – P. 94–101.
329. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea [Text] / S. Iacovides, I. Avidon, A. Bentley, F. C. Baker // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2014. – № 93. – P. 213–217.
330. Singh M. Menstrual patterns and problems in association with body mass index among adolescent school girls [Text] / M. Singh, O. P. Rajoura, R. A. Honnakamble // *J. Family Med. Prim. Care*. – 2019. – Vol. 8, № 9. – P. 2855–2858.
331. Supportive therapy for dysmenorrhea: Time to look beyond mefenamic acid in primary care [Text] / N. Gomathy, K. R. Dhanasekar, D. Trayambak, R. Amirtha // *J. Family Med. Prim. Care*. – 2019. – Vol. 8, № 11. – P. 3487–3491.
332. Takemoto D. M. What's Normal? Accurately and Efficiently Assessing Menstrual Function [Text] / D.M. Takemoto, M. S. Beharry // *Pediatr. Ann.* – 2015. – Vol. 44, № 9. – e213-7
333. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease [Text] / C. Tani, L. Carli, S. Vagnani [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2014. – Vol. 48, № 49. – P. 50–52.
334. The Effect of Adolescent Idiopathic Scoliosis on the Occurrence of Varicose Veins on Lower Extremities [Text] / G. Talic, L. Talic, D. Stevanovic-Papica [et al.] // *Med. Arch.* – 2017. – Vol. 71, № 2. – P. 107–109.
335. The Effects of Female Sex Hormones on Ventricular Premature Beats and Repolarization Parameters in Physiological Menstrual Cycle [Text] // M. Dogan, O.

- Yiginer, O. Uz [et al.] // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 39, № 5. – P. 418–426.
336. The ERK MAPK Pathway Is Essential for Skeletal Development and Homeostasis [Text] / J. M. Kim, Y. S. Yang, K. H. Park [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 8. – pii: E1803.
337. The genetic implication of scoliosis in osteogenesis imperfecta: a review [Text] / G. Liu, J. Chen, Y. Zhou [et al.]. // *J. Spine Surg.* – 2017. – Vol. 3, № 4. – P. 666–678.
338. The majority of irregular menstrual cycles in adolescence are ovulatory: results of a prospective study [Text] / A. S. Peña, D. A. Doherty, H. C. Atkinson [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2018. – Vol. 103, № 3. – P. 235–239.
339. The prevalence of menstrual disorders in Iran: A systematic review and meta-analysis [Text] / R. Omani Samani, A. Almasi Hashiani, M. Razavi [et al.] // *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd).* – 2018. – Vol. 16, № 11. – P. 665–678. Review.
340. The relationship between joint mobility and motor performance in children with and without the diagnosis of developmental coordination disorder [Text] / L. D. Jelsma, R. H. Geuze, M. H. Klerks [et al.] // *BMC Pediat.* – 2013. – № 13. – P. 35.
341. The risk factors of dysmenorrhea in young women [Text] / D. S. Vilšinskaitė, G. Vaidokaitė, Ž. Mačys, Ž. Bumbulienė // *Wiad. Lek.* – 2019. – Vol. 72, № 6. :1170–1174. Review.
342. The role of catecholamines in mesenchymal stem cell fate [Text] / A. Hajifathali, F. Saba, A. Atashi [et al.] // *Cell. Tissue Res.* – 2014. – Vol. 358, № 3. – P. 651–665.
343. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into defined disease [Text] / M. García-González, B. Rodríguez-Lozano, S. Bustabad, I. Ferraz-Amaro // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 35, № 5. – P. 739–745
344. Wilson G. N. Exome analysis of connective tissue dysplasia: Death and rebirth of clinical genetics? [Text] / G. N. Wilson // *Am. J. Med. Genet A.* – 2014. – Vol. 164A, № 5. – P. 1209–1212.
345. Wong L. P. Dysmenorrhea in a multiethnic population of adolescent Asian girls [Text] / L. P. Wong, E. M. Khoo // *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* – 2010. – № 108, № 2. – P. 139–142.