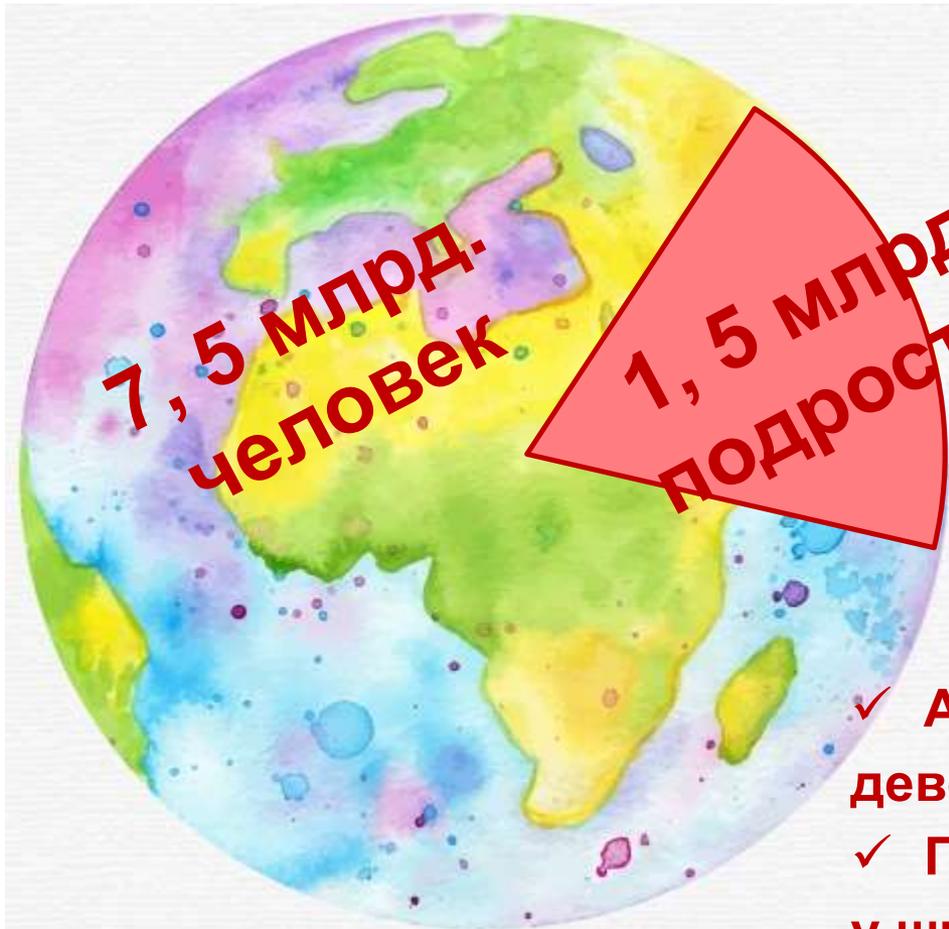


Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»
Научно-исследовательский институт репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи

Особенности гормонального статуса и цитокинов у девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Доктор медицинских наук, директор НИИ РЗДПМ, внештатный городской специалист по акушерству и гинекологии для несовершеннолетних г. Донецка МЗ ДНР, доцент каф. акушерства гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО Золото Е.В.



- ✓ Абсолютно здоровые девочки-подростки – **6-7%**
- ✓ Гинекологическая патология у школьниц до 15 лет – **77,6%**
- ✓ Гинекологическая патология среди 17-летних – **90%**

Определение

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) – аномалия 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.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани :

- ⊙ характеризуется неоднозначной клинической симптоматикой
- ⊙ отсутствуют четкие диагностические критерии
- ⊙ противоречивые представления о механизмах ее формирования

Маслов М.С., 1926

Богомолец А.А., 1957

Кудинова Е.Г., Момот А.П., Уварова Е.В., 2014

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.

Был изучен гормональный фон и цитокиновый статус девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Под наблюдением находились 176 девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ. Исследования проводили по двум возрастным группам – девочки 11-13 лет и девочки-подростки 14-16 лет.

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.

**Основная
группа, n=92**

**девочки-подростки
11-16 лет
с НМЦ и НДСТ**

**Группа
сравнения,
n=84**

**Контрольная группа,
n=40:
условно-здоровые девочки-
подростки 11-16 лет**

Для оценки гормонального статуса у обследуемых определили уровень ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона и прогестерона.

Корреляция данных гормонов свидетельствует о зрелости либо инфантильности гонадотропной функции у девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.



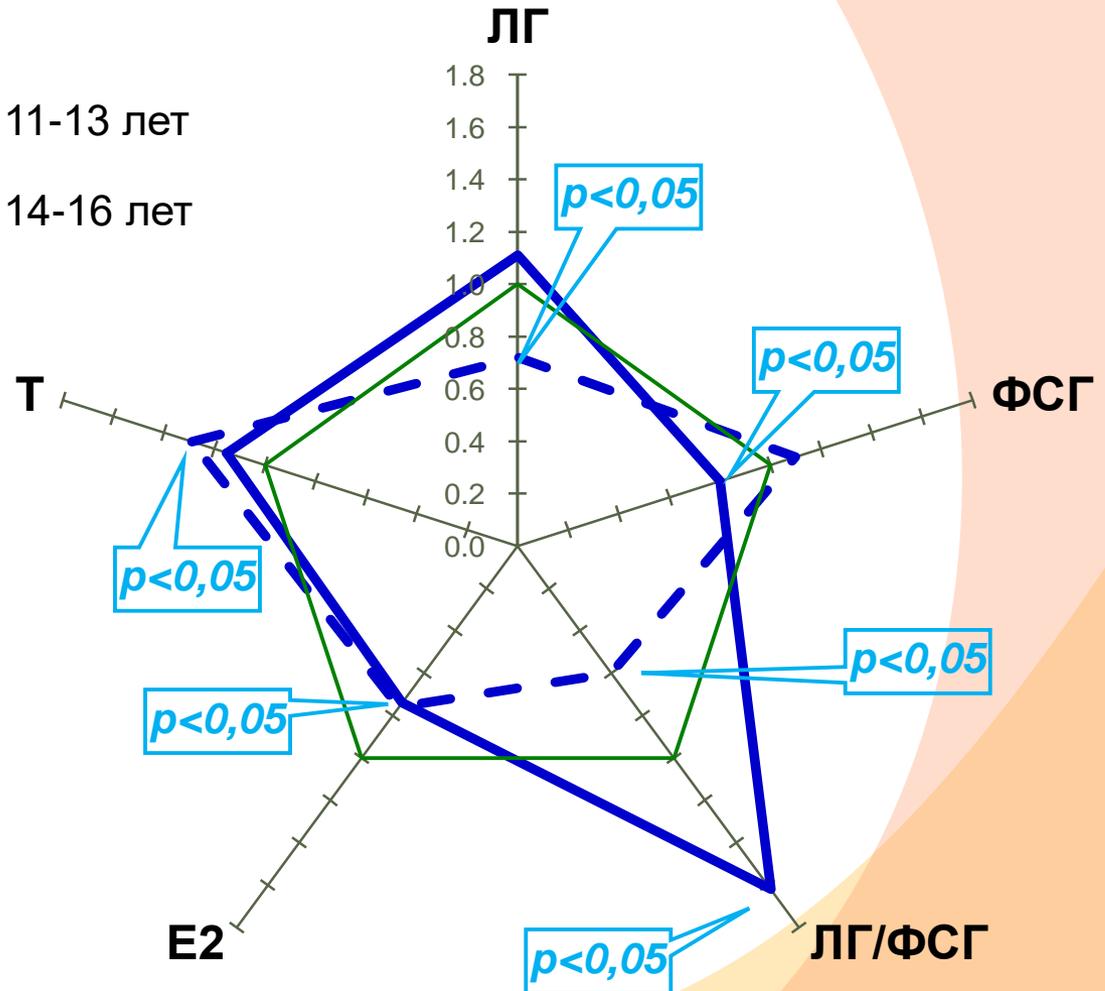
- Для группы обследуемых 11-13 лет характерно снижение ЛГ, повышение ФСГ в связи с чем индекс ЛГ/ФСГ составляет 0,6, что свидетельствует об инфантильном типе гонадотропной функции гипофиза, абсолютной гипоэстрогении и недостаточности лютеиновой фазы. В группе девочек-подростков 14-16 лет напротив отмечается достоверное повышение ЛГ и снижение ФСГ. Высокий индекс пубертатной зрелости (2,0 – 2,5) встречается у 45 % обследуемых пациенток, что подтверждается мультифолликулярной структурой яичников и относительной гиперандрогенией как в основной группе, так и в группе сравнения. У 55 % данной возрастной группы индекс пубертатной зрелости $<1,0$, что также говорит о незрелости половой системы и связано с НДСТ.
- В изучаемых группах девочек-подростков как 11-13, так и 14-16 лет уровень прогестерона и эстрадиола был ниже, чем в контрольной группе. Вероятно, этим можно объяснить нарушение в половом созревании по показателям формулы Таннера (Ma, Ax, P, Me).
- Показатели тестостерона были достоверно выше во всех возрастных группах как основной группы, так и группы сравнения, что объяснялось стрессовыми факторами, связанными как с недовольством косметическими дефектами, которые являются маркерами НДСТ, а также в связи с видами неправильного воспитания и типами негармоничных семей в исследуемых группах.

Показатели изучаемых гормонов у девочек-подростков с НДСТ относительно таковых у девочек контрольной группы

- девочки-подростки с НДСТ, 11-13 лет
- девочки-подростки с НДСТ, 14-16 лет
- контрольная группа, n=40

Примечание:

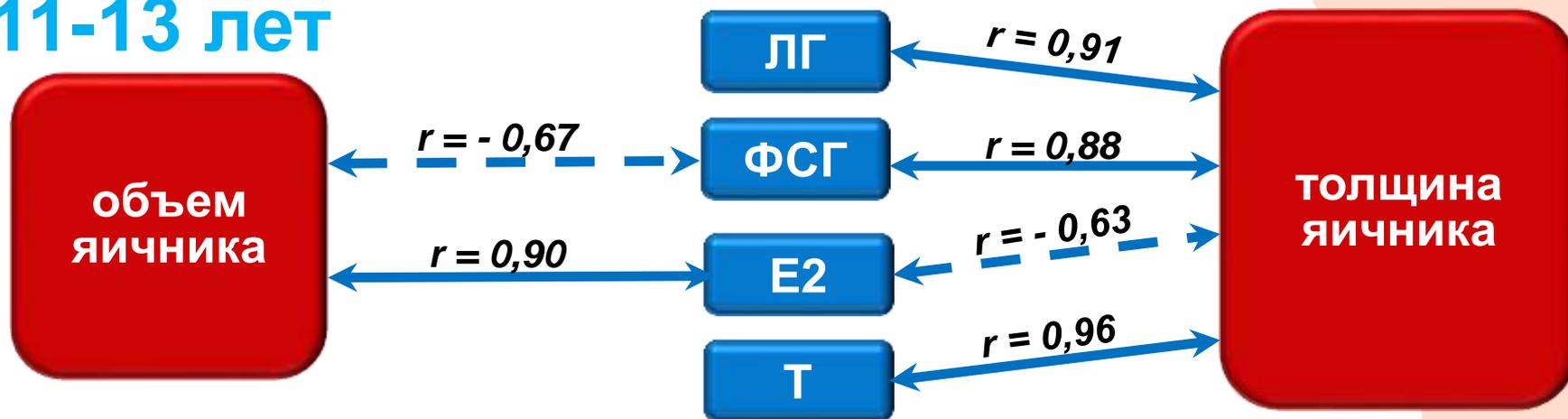
Группы девочек-подростков с НДСТ соответствующего возраста репрезентативны



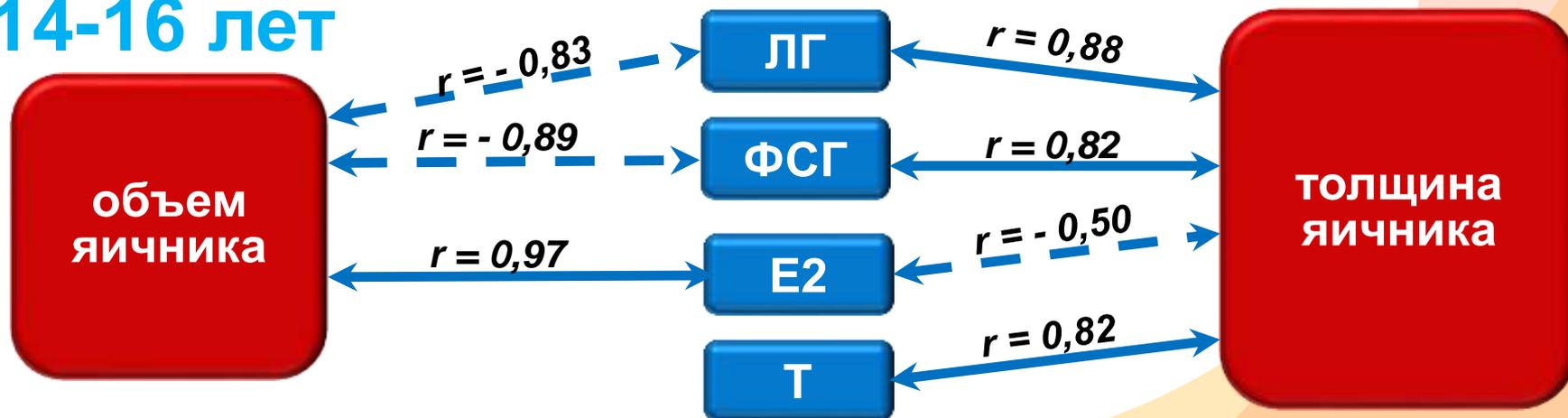
При изучении корреляционной матрицы* показателей гормонов и размеров яичников у девочек-подростков всех возрастных групп коэффициент корреляции был весьма высоким яичников и эстрадиола, яичников и тестостерона, а также определяется обратная корреляционная связь между эстрадиолом и IL-6.

*метод Пирсона

11-13 лет

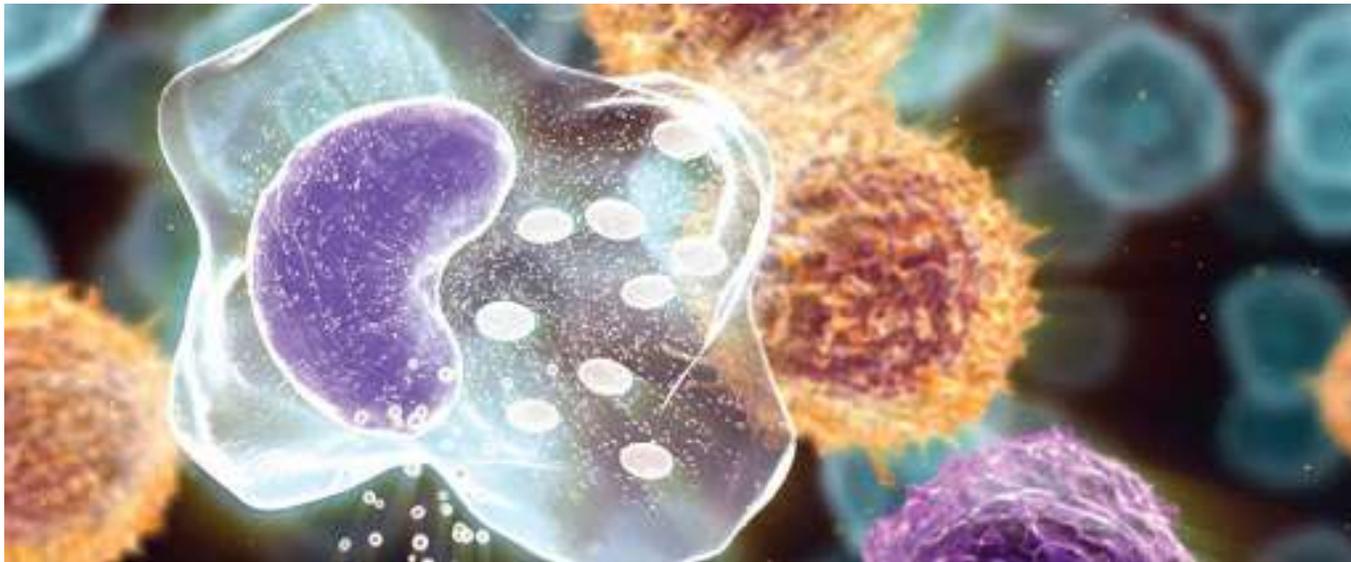


14-16 лет



При НМЦ 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 НМЦ. Нами впервые произведено исследование цитокинов у девочек-подростков этой группы.

Уровень содержания цитокинов меняется в ответ на изменение уровня стероидных гормонов.

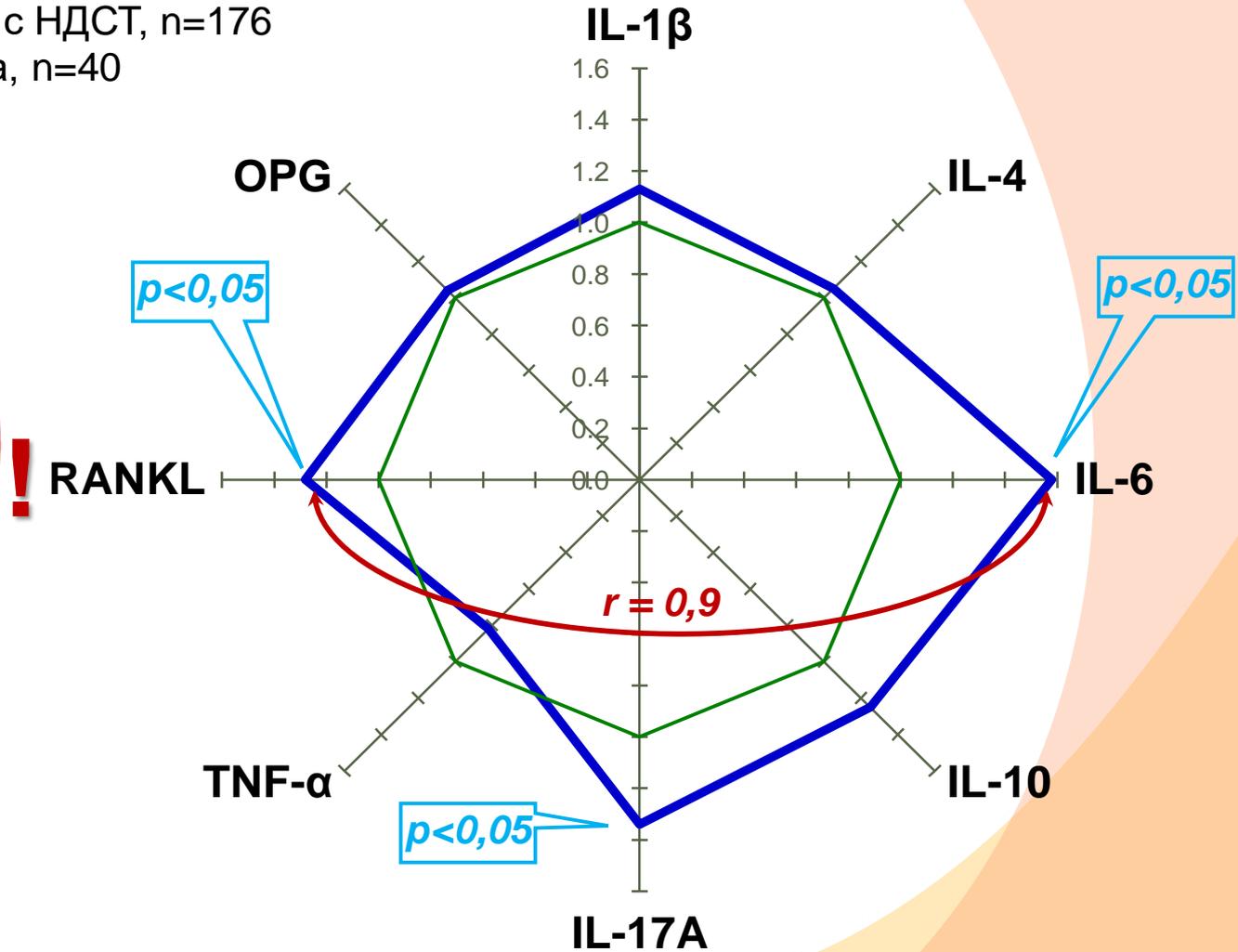


- Анализ уровней изучаемых цитокинов в сыворотке крови девочек-подростков показал статистически значимое повышение концентрации IL-6 как в основной, так и в группе сравнения, концентрация IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-17A, TNF α (фактор некроза опухоли) достоверно не отличалась от нормы контрольной группы.
- 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. Коэффициент корреляции составил 0,9. В свою очередь, концентрация RANKL положительно коррелировала с концентрацией OPG.
- Полученные данные отражают механизмы цитокиновой дисрегуляции метаболизма и ремоделирования соединительной ткани, а также обусловлены высокой частотой экстрагенитальных патологий (ОРВИ, ЖКТ) при НДСТ с НМЦ у девочек-подростков и могут быть использованы для разработки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

Содержание цитокинов в крови у девочек-подростков с НДСТ относительно таковых у девочек контрольной группы

— девочки-подростки с НДСТ, n=176
— контрольная группа, n=40

Са Д₃
+
хондраксид



Примечание:

Возрастные группы девочек-подростков с НДСТ по показателям цитокинов репрезентативны

После установления диагноза девочкам-подросткам основной группы были даны следующие рекомендации:

1. Диетотерапия:

- ✓ белковая пища: мясо, рыба, морепродукты
- ✓ продукты с витамином С, Е
- ✓ продукты, обогащенные кальцием

2. Образ жизни:

- ✓ режим труда и отдыха
- ✓ сон 8-9 часов в сутки
- ✓ физическая активность (занятия спортом, водные процедуры)
- ✓ ЛФК при нарушениях осанки, сколиозах и плоскостопии

3. Физиотерапия

4. Психотерапия

5. Медикаментозная терапия



Нормализация менструального цикла

- ◎ Одной из главных задач данного исследования была разработка лечебно-профилактических мероприятий для девушек-подростков с нарушением менструального цикла и НДСТ. Предложенная нами тактика лечебно-профилактических мероприятий для девочек-подростков основной группы направлена на нормализацию менструального цикла.
- ◎ Нами применены несколько схем лечения нарушений менструального цикла в зависимости от показания гормонов, психоэмоционального статуса и возраста девочек-подростков:

Девочки-подростки с признаками НДСТ

11-13 лет

14-16 лет

- Mg B6 – 2 таб. 2 р/сутки
- Ca D3-никомед – 1 таб. 2 р/сутки

1-11 день:

- фолиевая кислота – 50 мкг 3 р/сутки
- глутаминовая кислота – 0,1 г 3 р/сутки
- витамин E – 50 мг 1 р/сутки после еды

с 5 дня:

- ременс – 10 капель 3 р/сутки за 30 мин. до еды

12-18 день:

- фолиевая кислота – 50 мкг 2 р/сутки
- глутаминовая кислота – 0,1 г 2 р/сутки
- витамин E – 100 мг 1 р/сутки после еды

19-23 день:

- фолиевая кислота – 50 мкг 1 р/сутки
- глутаминовая кислота – 0,1 г 1 р/сутки
- витамин E – 150 мг 1 р/сутки после еды

24-28 день – перерыв

1-14 день:

- фолиевая кислота – 50 мкг 3 р/сутки

с 5 дня:

- витакан – 30 капель 3 р/сутки за 30 мин. до еды

15-28 день:

- аевит – 1 таб. 2 р/сутки
- глутаминовая кислота – 0,1 г 3 р/сутки

16-25 день:

- дюфастон – 1 таб. 1 р/сутки

При ПМК:

- сбор кровеостанавливающих трав – 1/3 стак. 3 р/сутки за 30 мин. до еды
- аскорбиновая к-та – 500 мг 3 р/сутки, 7 дней

Девочки-подростки с признаками НДСТ

11-13 лет

- Mg B6 – 2 таб. 2 р/сутки
- Ca D3-никомед – 1 таб. 2 р/сутки

1-11 день:

- фолиевая кислота – 50 мкг 3 р/сутки
- глутаминовая кислота – 0,1 г 3 р/сутки
- витамин E – 50 мг 1 р/сутки после еды

с 5 дня:

- ременс – 10 капель 3 р/сутки за 30 мин. до еды

12-18 день:

- фолиевая кислота – 50 мкг 2 р/сутки
- глутаминовая кислота – 0,1 г 2 р/сутки
- витамин E – 100 мг 1 р/сутки после еды

19-23 день:

- фолиевая кислота – 50 мкг 1 р/сутки
- глутаминовая кислота – 0,1 г 1 р/сутки
- витамин E – 150 мг 1 р/сутки после еды

24-28 день – перерыв

14-16 лет

1-14 день:

- фолиевая кислота – 50 мкг 3 р/сутки

с 5 дня:

- витакан – 30 капель 3 р/сутки за 30 мин. до еды

15-28 день:

- аевит – 1 таб. 2 р/сутки
- глутаминовая кислота – 0,1 г 3 р/сутки

16-25 день:

- дюфастон – 1 таб. 1 р/сутки

При дисменорее:

- свечи вибуркол – 1-2 р/сутки ректально
- риабал – 1 таб. 3 р/сутки за 3 дня до и во время менструации

Девочки-подростки с признаками НДСТ

11-13 лет

14-16 лет

- Mg B6 – 2 таб. 2 р/сутки
- Ca D3-никомед – 1 таб. 2 р/сутки

1-11 день:

- фолиевая кислота – 50 мкг 3 р/сутки
- глутаминовая кислота – 0,1 г 3 р/сутки
- витамин E – 50 мг 1 р/сутки после еды

с 5 дня:

- ременс – 10 капель 3 р/сутки за 30 мин. до еды

12-18 день:

- фолиевая кислота – 50 мкг 2 р/сутки
- глутаминовая кислота – 0,1 г 2 р/сутки
- витамин E – 100 мг 1 р/сутки после еды

19-23 день:

- фолиевая кислота – 50 мкг 1 р/сутки
- глутаминовая кислота – 0,1 г 1 р/сутки
- витамин E – 150 мг 1 р/сутки после еды

24-28 день – перерыв

1-14 день:

- фолиевая кислота – 50 мкг 3 р/сутки

с 5 дня:

- витакан – 30 капель 3 р/сутки за 30 мин. до еды

15-28 день:

- аевит – 1 таб. 2 р/сутки
- глутаминовая кислота – 0,1 г 3 р/сутки

16-25 день:

- дюфастон – 1 таб. 1 р/сутки

При психоэмоциональных нарушениях:

- глицин – 1 таб. 2 р/сутки (11-13 лет)
 - персен – 1 таб. 2 р/сутки
 - деприм – 1 таб. 2 р/сутки
 - санасон – 1 таб. за час до сна
- (14-16 лет)

- Состояние гормонального фона прослежено через 12 и 36 месяцев от начала наблюдения во всех группах отмечается склонность к нормализации согласно возрастным нормам. Однако достоверных изменений уровня тестостерона в основной группе и группе сравнения 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. В группе сравнения на протяжении всего наблюдения коэффициент пубертатной зрелости был достоверно ниже.
- Через 12 месяцев наблюдения секреция эстрадиола у девочек-подростков основной группы была несколько выше, чем в группе сравнения. 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 и достоверно не отличался в основной группе и группе сравнения.
- Таким образом, использование предложенного лечебно-профилактического комплекса купировало абсолютную гипоестрогению, характерную для девочек-подростков с НМЦ на фоне НДСТ.
- Нормализация гормонального фона после лечения в основной группе составила 89,3%, в группе сравнения - 67,9%.

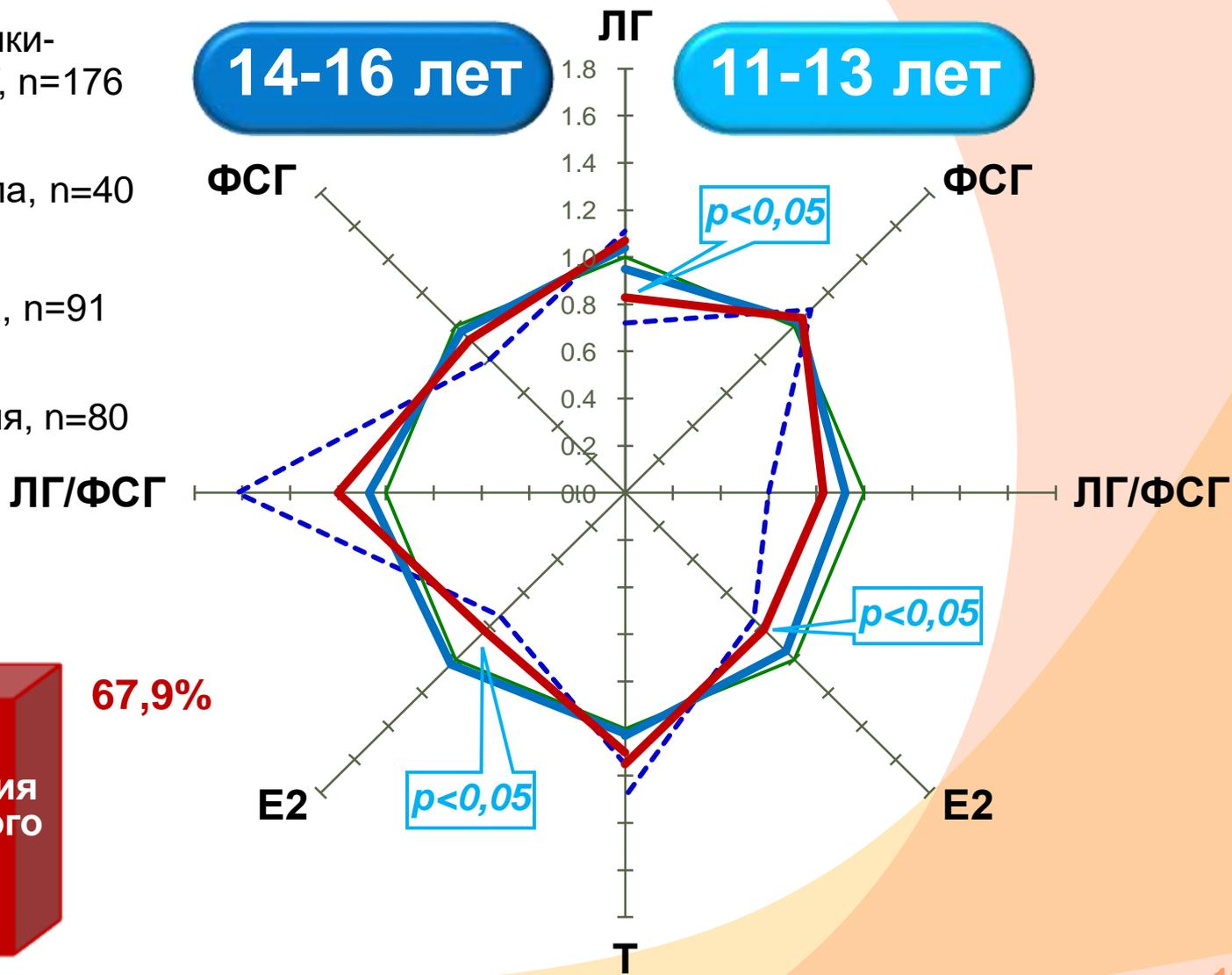
Динамика изучаемых гормонов у девочек-подростков с НДСТ через год после лечения относительно таковых у девочек контрольной группы

--- ДО лечения девочки-подростки с НДСТ, n=176

— контрольная группа, n=40

— через 12 месяцев:
— основная группа, n=91

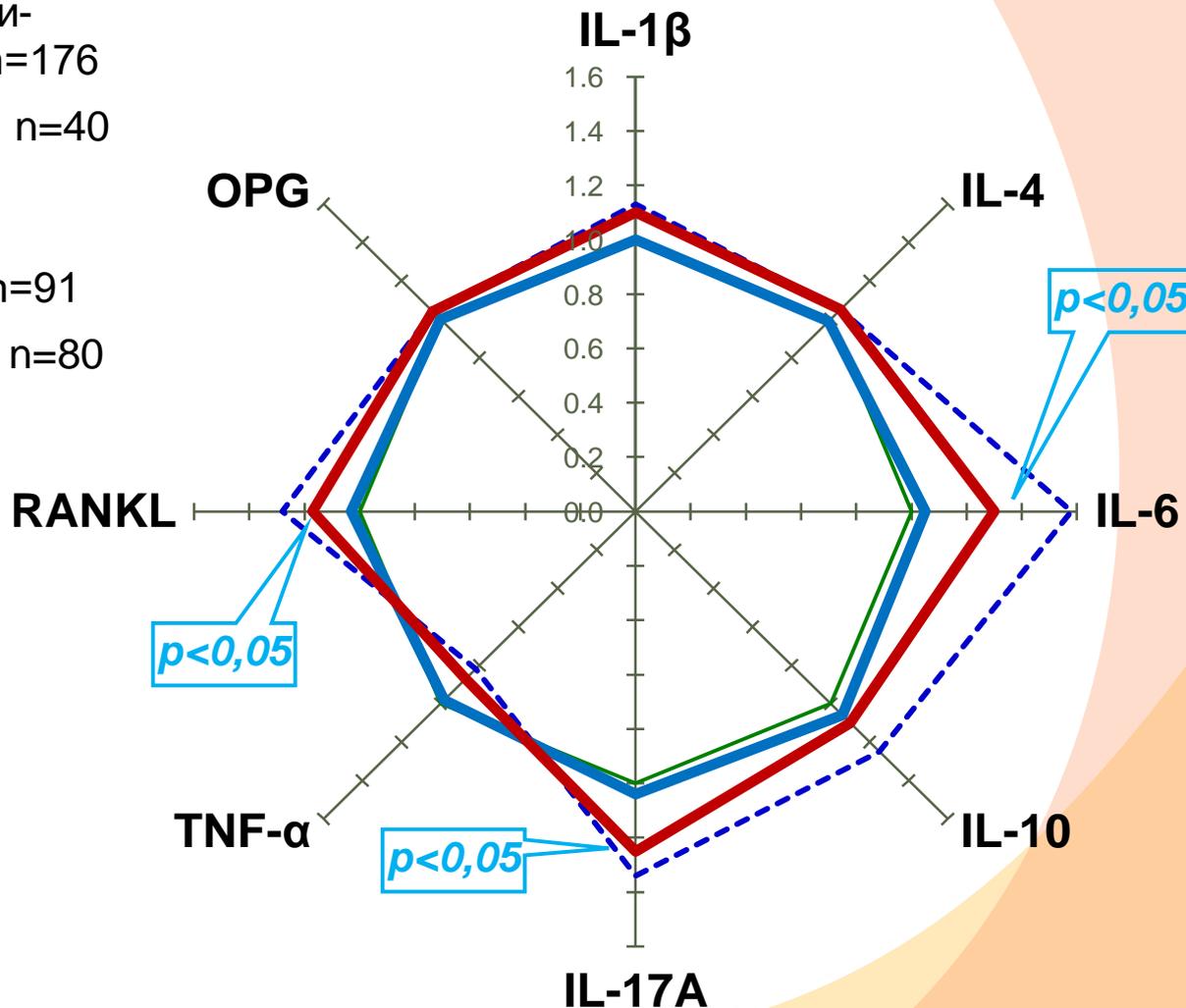
— группа сравнения, n=80



Изучив биологическое действие цитокинов после проведенного лечения, мы обратили внимание на то, что 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, что нашло подтверждение в улучшении состояния 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.

Динамика показателей некоторых цитокинов у девочек-подростков с НДСТ относительно таковых у девочек контрольной группы

- ДО лечения: девочки-подростки с НДСТ, n=176
- контрольная группа, n=40
- через 12 месяцев:
 - основная группа, n=91
 - группа сравнения, n=80



- ✓ **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.**
- ✓ **НДСТ – медико-социальная проблема, которая лежит в основе формирования значительного числа соматической и репродуктивной патологии у детей-подростков, нередко выходит на первый план и определяет прогноз основного заболевания.**

Благодарим за внимание!

