

Репродуктивное здоровье девочек-подростков при синдроме соединительнотканной дисплазии



Золото Е.В., д.м.н., доцент, директор НИИ РЗДПМ
ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, внештатный
республиканский детский специалист по
акушерству и гинекологии МЗ ДНР, профессор
кафедры акушерства, гинекологии,
перинатологии, детской и подростковой
гинекологии ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава
России.



Дисплазия соединительной ткани -
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.

Дисплазия соединительной ткани



- ▶ — системное заболевание соединительной ткани, генетически гетерогенное и клинически полиморфное патологическое состояние, обусловленное нарушением развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах.
- ▶ Характеризуется 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 прогрессирующим течением.

Выделяют дисплазию соединительной ткани

Дифференцированную:

- Элерса-Данлоса,
- Марфана,
- Стиклера,
- несовершенного остеогенеза и др.

Недифференцированную:

ДСТ - определяющий вариант ДСТ с клиническими проявлениями, не укладывающимися в структуру наследственных синдромов

Основу концепции ДСТ составляют следующие парадигмы:

- генетической детерминированности;
- системного и типологического тканевого обоснования;
- соединительнотканых дефектов структурно и формообразующего развития тканей, органов и систем в онтогенезе;
- фенотипических критериев и клинических проявлений, отражающих структурно-функциональное несовершенство развития рыхлой и твердой соединительной ткани;
- прогредиентности течения и связанной с ней степени тяжести диспластикозависимых нарушений функции органов и систем, обуславливающих качество жизни и ее прогноз;
- наследственных структурно-функциональных нарушений соединительной ткани, являющихся фоновой основой, обладающей высокой степенью риска возникновения ассоциированной патологии;
- генетически детерминированного дефекта соединительной ткани, обуславливающего особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарств.

Этиология

Частота единичных внешних фенотипических признаков чрезвычайно высока — у 94 % лиц молодого возраста, распространенность собственно ДСТ — от 13 до 65 %

В основе ДСТ лежат наследуемые мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, структурных белков и белково-углеводных комплексов, а также мутации генов ферментов и кофакторов к ним.

Некоторые исследователи, основываясь на выявляемом в 46,6–72,0% наблюдений при ДСТ дефиците магния в различных субстратах (волосы, эритроциты, ротовая жидкость), допускают патогенетическое значение гипوماгнемии.



Предлагаемые механизмы, связывающие дефицит магния со структурой соединительной ткани



Классификация ДСТ — один из дискутабельных научных вопросов.

- Характер внешней и внутренней патологии при этих дефектах существенно различается. Вместе с тем, известно, что соединительная ткань функционирует как единое целое, патология одной структуры – волокнистой неизбежно приведёт к дисрегуляции других компонентов экстрацеллюлярного матрикса с нарушением основных функций соединительной ткани – опорной, трофической, транспортной.
- В номенклатуре болезней ВОЗ термин «дисплазия соединительной ткани» не используется, в пространстве классификационной медицины (МКБ-10) место ДСТ не определено. Синдромы ДСТ, как дифференцированные, так и недифференцированные, «рассеяны» в различных классах и рубриках МКБ-10 (отдельные рубрики XIII и XVII классов).
- ДСТ не является нозологической единицей. Некоторые авторы рассматривают симптомы ДСТ как патологическое состояние, а не болезнь, до тех пор, пока не возникнут поражения органов и систем.
- ДСТ носит наследственный характер.

к клинико-морфологическим проявлениям ДСТ относятся:

Костные

- Килевидная деформация грудной клетки
- Воронкообразная деформация грудной клетки
- Долихостеномелия диагностируется при измерении длины сегментов туловища:
 - А. Отношение верхнего сегмента туловища (до симфиза) к нижнему менее 0,86
 - Б. Размах рук/рост $\geq 1,05$
 - В. Отношение «длина стопы : рост» более 15 %
 - Г. Отношение «длина кисти : рост» более 11 %
- Арахнодактилия
 - А. Симптом запястья
 - Б. Симптом большого пальца
- Сколиотическая деформация позвоночника или спондилолистез
- Кифоз и кифосколиоз
- Прямая спина
- Ограничение выпрямления локтя до 170° и менее
- Протрузия вертлюжной впадины любой степени
- Высокое арковидное небо
- Нарушение роста и скученность зубов
- Ломкость костей
- Деформации черепа
- Долихоцефалия
- Гипоплазия скуловых костей
- Ретрогнатия

Мышечные

- Мышечная гипотензия и/или гипотрофия
- Грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи

Суставные

- Гипермобильность суставов (по R. Beighton)
- Спондилез
- Спондилолистез
- Вывихи, подвывихи более чем в 1 суставе или повторяющиеся, но в одном суставе
- Медиальное смещение медиальной лодыжки
- Плоскостопие продольное и/или поперечное

Кожные

- Повышенная (более 3 см) растяжимость кожи
- Тонкая, легко ранимая кожа
- Бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос разной длины
- Атрофические юношеские стрии (не вызванные ожирением или беременностью)
- Широкие атрофические рубцы в виде папиросной бумаги
- Келлоидные рубцы
- Моллюскоидные псевдоопухоли и сфероидные образования в области локтей и колен

Глазные

- Голубые склеры
- Подвывих хрусталика
- Аномально плоская роговица (по данным кератометрии)
- Увеличение длинной оси глазного яблока (по данным УЗИ)
- Миопия
- Гипопластическая радужная оболочка или гипопластическая мерцательная мышца, вызывающая миоз
- Эпикантус
- Энофтальм
- Скошенные книзу глазные щели (антимонголоидный разрез глаз)

Сердечно-сосудистая система

- Расширение восходящего отдела аорты
- Аортальная регургитация (вследствие бicuspidальной аорты или выраженной асимметрии трехстворчатого аортального клапана)
- Пролапс митрального клапана
- Другие малые аномалии сердца: пролапсы трикуспидального и аортального клапанов, малая аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК), диагональные, поперечные и множественные ложные хорды (ЛХЛЖ) и аномальные трабекулы левого желудочка (АТЛЖ)
- Расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины (в возрасте до 40 лет)
- Обызвествление митрального кольца в возрасте до 40 лет
- Расширение либо расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет
- Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте
- Варикоцеле
- Легкое образование гематом при незначительных ударах

Бронхолегочная система

- Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов)
- Трахеобронхомалия и трахеобронхомагалия
- Легочная гипертензия
- Поликистоз легких
- Апикальные буллы, подтвержденные рентгенографически
- Спонтанный пневмоторакс

Органы брюшной полости, малого таза и почек

- Птозы органов брюшной полости и почек
- Диафрагмальная грыжа
- Несостоятельность кардии желудка
- Дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника
- Аномалии формы и расположения желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря
- Долихосигма
- Недостаточность баугиниевой заслонки
- Пролапс гениталий у женщин
- Удвоение чашечно-лоханочной системы, поликистоз почек

Рисунок 1. Полиорганные проявления НДСТ



**ПРАКТИЧЕСКИ ВСЕ
ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ ВНЕШНИЕ И
ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ
МОГУТ В ОДНОМ СЛУЧАЕ
ВЫСТУПАТЬ КАК
САМОСТОЯТЕЛЬНЫЙ
ИЗОЛИРОВАННЫЙ ДЕФЕКТ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, А В
ДРУГОМ — КАК ПРОЯВЛЕНИЕ
СИСТЕМНОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ
ПАТОЛОГИИ И ПЛЕЙОТРОПНОГО
ДЕЙСТВИЯ ДЕФЕКТНЫХ ГЕНОВ.**

МАЛЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ (МАР) — НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ИЛИ ВРОЖДЕННЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ ОРГАНОВ ОТ НОРМАЛЬНОГО АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ, НЕ СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИИ. ЧАСТЬ МАР ИСЧЕЗАЕТ С ВОЗРАСТОМ, ДРУГАЯ, ПРИ ОПРЕДЕЛЕННЫХ УСЛОВИЯХ, СПОСОБНА СТАТЬ ПРИЧИНОЙ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ.



Тироидные гормоны и соединительнотканые дисплазии

- ▶ Особый интерес представляет взаимодействие соединительной ткани с гипоталамо-гипофизарно-тироидным аппаратом, поскольку тироидные гормоны — универсальные для всех клеток организма транскрипционные факторы, располагающие рецепторами, которые выполняют повсюду роль репрессоров генов.



- ▶ С появлением методов определения уровня гормонов и цитокинов стало ясно, что при ДСТ существуют закономерные отклонения в функционировании системы «гипоталамус–гипофиз–ЩЖ».

- ▶ Тиреоидные гормоны — важные регуляторы белкового обмена, в том числе — в мезенхимальных производных, где они ускоряют как синтез, так и катаболизм белка. Половое созревание и его ростовой скачок требуют адекватной тиреоидной функции

| ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИЧНОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ (О.Б. Степура, 1995) Психологические характеристики | Направленность изменений |
|---|--------------------------|
| Самооценка | снижена |
| Уровень притязаний | снижен |
| Уровень тревожности | повышен |
| Эмоциональная устойчивость | снижена |
| Стресс-устойчивость | снижена |
| Социальная смелость | снижена |
| Конформизм | повышен |
| Аутизация | повышена |
| Умственная работоспособность | снижена |
| Акцентуация личности по шизоидному типу | 8.9% случаев |



Типичный пациент-диспластик:

человек астенического телосложения, худой, очень сутулый, с длинными руками и ногами, деформированной, несимметричной грудной клеткой, обычно с плоскостопием, плохими зубами и в очках. Чаще всего у него есть пролапс митрального клапана, нефроптоз.

**Проявления синдрома дисплазии
соединительной ткани (73,8%):
/аутосомно-доминантный тип наследования/**

- астеническое телосложение — 35%
- долихостеномелия — 11%
- арахнодактилия — 11%
- миопия — 28%
- хронические неспецифические заболевания легких — 32%
- гипермобильность суставов — 6%
- грыжи различных локализаций — 25%
- варикозное расширение вен нижних конечностей — 61%
- нефроптоз — 8%

**Гипермобильность суставов – маркер отклонения
соединительной ткани и влечет за собой
образование пролапса гениталий**

Спрашивается, а что же делать с ДСТ?



- **Во-первых**, для предотвращения тяжелых проявлений ДСТ приходится говорить о разумном планировании семьи. У двух диспластиков идеально здоровый ребенок родиться не может. И это будет не просто «глазки как у мамы, а зубки как у папы» или «у нас все в роду такие», это может оказаться тяжелойшей висцеральной патологией с крайне неблагоприятным прогнозом.
- **Во-вторых**, любое необычное течение заболеваний у детей с наследственностью, отягощенной по ДСТ, должно насторожить врача.

- **В-третьих**, нужно помнить, что такие пациенты требуют особой настороженности в плане атипичного и тяжелого течения сопутствующей патологии вследствие нарушений в иммунной системе.
- **В-четвертых**, исключив у пациента с ДСТ грубые морфологические изменения внутренних органов, вам легче будет объяснить обилие разнообразных жалоб и функциональных нарушений.
- **И самое главное:** с полностью сформировавшейся дисплазией бороться трудно. Таблеток от неполноценных молекул не придумали. Но можно увидеть признаки дисплазии у маленького ребенка (отчетливые признаки появляются к 5 годам) и при грамотной реабилитационной терапии предотвратить ее прогрессирование. Это совершенно реально.

Распространенность мигрени у детей с ДСТ в зависимости от возраста

| Возраст | Дошкольники | Школьники начальных классов | Школьники старших классов |
|-----------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Распространенность, % | 1,2-3,2 | 4-11 | 8-23 |
| Преобладание по полу | Мальчики > девочки | Мальчики = девочки | Девочки > мальчики |

Ультразвуковые параметры матки у девочек с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

| | Группы | Размеры матки, мм | | |
|---|-------------------------|-------------------|--------------|-------------|
| | | Ширина | Длина | Толщина |
| 1 | Сравнения (n=30) | 38,93±0,74 | 47,76±0,56 | 30,49±0,65 |
| 2 | НДСТ (n=80) | 38,04±0,53× | 45,23±0,86×+ | 29,0±0,86× |
| 3 | Гипоплазия матки (n=13) | 32,59±0,77* | 32,59±0,77* | 32,59±0,77* |

Примечание. * $p < 0,05$ сравнение группы девочек с гипоплазией матки относительно группы сравнения; × — $p < 0,05$ сравнение гипоплазии относительно группы с НДСТ; + — $p < 0,05$ группа НДСТ относительно группы сравнения.

Содержание различных форм оксипролина (в моче) у девочек с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, мкг/мл

| | Показатели | Группа сравнения (n=12) | Девочки с НДСТ (n=48) |
|---|-------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 1 | Свободный ОП, мкг/мл | 16,5±2,2 | 16,9±1,5 |
| 2 | Пептидно-связанный ОП, мкг/мл | 17,5±2,1 | 24,3±2,07* |
| 3 | Общий ОП, мкг/мл | 34,0±1,9 | 41,7±2,5* |

Примечание. * $p < 0,05$

Клиническая характеристика геморрагического синдрома у девочек - подростков с ДСТ

| Клинические проявления | % |
|---|------|
| Носовые кровотечения продолжительностью до 3-х часов | 88,0 |
| Носовые кровотечения продолжительностью более 3-х часов | 1,8 |
| Кровотечения из десен | 1,8 |
| Меноррагии | 4,0 |
| Кровотечения из лунки удаленного зуба | 1,2 |
| Микрогематурия | 11,4 |
| Контактные кровотечения при эндоскопии | 0,9 |
| Длительные кровотечения при ранениях языка | 0,6 |
| Петехии и экхимозы | 50,5 |
| Кровоизлияния в склеру | 1,2 |
| Гематомы | 3,0 |

Примечание. * $p < 0,05$

Особенности течения расстройств менструаций и нарушений в системе гемостаза

о наличии расстройств менструаций и нарушений в системе гемостаза на фоне ДСТ следует судить при выявлении:

- расстройств менструаций с момента менархе или спустя 6 месяцев после периода нормального менструального цикла,
- носительства мутаций и полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбозу,
- геморрагических проявлений с микроциркуляторным типом кровоточивости.

Расстройства менструаций в пубертатном периоде представляет собой одну из наиболее частых форм манифестации ДСТ.

При преобладании нарушений формирования элементов СТ мозга и краниальных сосудов наблюдаются характерные проявления гипоталамической дисфункции и расстройство по типу олигоменореи.

При преимущественном повреждении звеньев системы гемостаза – маточные кровотечения пубертатного периода, дисменорея.

Основные клинико-инструментальные проявления:

- эхографические отклонения в размерах гонад,
- гипоплазия матки,
- уменьшение размеров или мультикистозные изменения в яичниках,
- изменения параметров репродуктивных гормонов (пролактин, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, кортизол).

Основные лабораторные особенности:

- наличие изменений морфометрических характеристик тромбоцитов и эритроцитов (анизоцитоз), уменьшение или увеличение агрегационной функции тромбоцитов;
- признаки полиглобулии,
- повышение уровня гомоцистеина, наличие антител к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта,
- изменение уровня антигена фактора Виллебранда или его ингибитора,
- изменения уровня фибриногена;

Изменения в биохимическом анализе крови:

- макро- и микроэлементы (кальций, магний, цинк, селен),
- изменения показателей метаболизма СТ (оксипролин сыворотки, общий и свободный оксипролин в суточной моче, фибронектин плазмы, гликозаминогликаны, уроновые кислоты в моче и сыворотке).

Основные подходы к терапии расстройств менструаций



- Наблюдение девочек с ДСТ гинекологом с момента установления факторов риска по нарушению функции репродуктивной системы.
- Кратность наблюдения – не реже 1 раза в 3 месяца.
- Консультация гематолога не реже 2 раз в год.
- Контроль медикаментозной коррекции нарушений репродуктивной функции и результатов функциональных методов 1 раз в 3 месяца.
- Комплексная медикаментозная коррекция нарушений

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ



- ❖ При гипоагрегации тромбоцитов – препараты, улучшающие функцию тромбоцитов: троксерутин 0,3 г 3 раза в сутки; аскорбиновая кислота 0,05 г 3 раза в сутки во время менструации или при носовых, дёсневых кровотечениях.
- ❖ При венозных нарушениях – венотоники (детралекс 600 мг 1 раз в сутки 30 дней).
- ❖ Антиоксиданты: витамин Е 100 мг 3 раза в сутки 30–45 дней, витамин А (аевит) 1 капсула 2 раза в сутки 30 дней, карнитина хлорид 2 раза в сутки 30 дней.
- ❖ Стимуляция коллагенообразования: аскорбиновая кислота 0,05 г 3 раза в сутки или троксерутин 0,3 г 3 раза/сутки; витамины (тиамин 0,1 3 раза в сутки внутрь, пиридоксин 80 мг 3 раза в сутки, цианокобаламин 100 мкг через день 30 дней внутрь);
- ❖ при гипомagneмии – препараты магния (магния лактат / пиридоксин внутрь по 1 табл. 3 раза, Магнерот 500 мг 3 раза в сутки 3 мес.);
- ❖ при дефиците цинка – Цинкит 44 мг 1 раз в сутки, снижении селена – Селен форте 800 мг 1 раз – 30 дней.



- ❖ При нормальном или незначительном снижении уровня эстрадиола, в отсутствие преобладания ЛГ над ФСГ (индекс ЛГ / ФСГ менее), - дидрогестерон 10 мг внутрь.
- ❖ При выраженной гипоэстрогении, как и при абсолютной гиперэстрогении и индексе ЛГ/ФСГ >2–2,5 – этинилэстрадиол / гестоден внутрь 20 мкг / 75 мкг 1 раз в сутки с 5 дня менструального цикла 21 день до 6 месяцев или этинилэстрадиол / дезогестрел внутрь 20 мкг / 150 мкг с 5 дня менструального цикла до 6 месяцев.
- ❖ При гиперпролактинемии каберголин внутрь 0,125 мг 2 раза в неделю до 6 месяцев, препарат растительного происхождения Витокан 30 капель 3 раза в сутки до 3 месяцев.
- ❖ При гипоталамическом синдроме пубертатного периода – ноотропы (пирацетам 30 дней, глицин 100 мг 3 раза в сутки 3 мес).

Таким образом, ДСТ 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.

«Многие врачи смотрят на человека как на вещь: занимаются лечением какого-то определенного органа, потому что он дал сбой. Но , НУЖНО подходить к проблеме заболевшего человека целостно, выявляя причины заболевания, исходя из образа жизни, который ведет человек, и даже то, как он смотрит на мир, как относится к себе и к окружающим людям»

Карташев П.Б

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!