

УДК 616-007.17-018.2-055.23:618.172

Т.В. Фролова, О.В. Охупкіна, І.І. Терещенкова, Н.Ф. Стенкова, О.В. Атаманова

## ОСОБЛИВОСТІ СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ ДІВЧАТОК З СИНДРОМОМ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

Дослідження виконане у рамках комплексної науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (№ держреєстрації 0105U002756) та галузевої пріоритетної науково-дослідної роботи МОЗ України «Обґрунтування та впровадження системи регіонального моніторингу здоров'я дітей та підлітків в умовах реформування первинної медико-санітарної допомоги населенню України» (№ держреєстрації 0108U005248) і є фрагментом дисертаційної роботи.

**Вступ.** На сучасному етапі розвитку суспільства проблема репродуктивного здоров'я жінки заслуговує особливої уваги як лікарів практичної охорони здоров'я, так і науковців. За даними ВООЗ на теперішній час 30% жінок мають різноманітні порушення функції репродуктивної системи [2]. Проте відомо що майже всі патологічні стани дорослої людини починають формуватися ще в дитинстві. Статистично підтверджено, що 3% дітей України мають затримку статевого дозрівання, яке безумовно залежить від соматичного статусу, темпів зросту, психоемоційного стану, впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища та патологічних станів, зокрема синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) [1, 3].

Одним з інтегральних показників біологічного розвитку дитини, що свідчить про певну зрілість гіпоталамо-гіпофізарної системи є статеве дозрівання, яке має прямий зв'язок із ступенем диференціювання інших органів і систем.

**Мета дослідження** полягала у встановленні особливостей статевого дозрівання дівчаток з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ).

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 629 дівчаток віком 8-17 років, з них 164 дівчинки з наявністю синдрому НДСТ, які постійно мешкають у Харківському регіоні. Програмою обстеження було передбачено визначення рівню статевого розвитку за шкалою Таннера, з урахуванням віку ме-

нархе, перебігу менструального циклу, гормонів репродукції. У всіх випадках перша стадія за Таннером вважалася препубертатною [6]. Згідно рекомендаціям ВООЗ у якості ініціації статевого дозрівання для дівчаток використовували другу стадію розвитку грудних залоз ( $Ma_2$ ). Маркером адекватного статевого розвитку було взято критерій, який відповідає 3-й стадії статевого розвитку за шкалою Таннера [10].

З метою визначення гормонального забезпечення процесів статевого дозрівання вивчали рівень у сироватці крові естрадіолу (пкг/мл), тестостерону (нмоль/л) та кортизолу (нмоль/л), як маркера гормону регулюючої дії гіпофізу [5]. Вибір гормонів базувався по-перш, на їх провідній ролі у діагностиці порушень процесів статевого дозрівання, зокрема при відсутності менструальної функції у дівчаток. По-друге, урахували, що естрадіол синтезується з андрогенів шляхом їх ароматизації, а тестостерон у невеликих кількостях утворюється в жіночому організмі (в яєчниках) і впливає на процес овуляції та інші функції статевих органів підлітків жіночої статі [9]. Це дозволило визначити співвідношення жіночих і чоловічих гормонів у підлітків, що має більш суттєве значення щодо порушення статевого дозрівання, ніж їх абсолютні значення.

Статистичний аналіз проведено на підставі параметричних і непараметричних критеріїв (критерій Ст'юдента-Фішера, Вандер-Вардена та інш.), імовірнісного розподілу ознак і кореляційного аналізу.

Дослідження виконано із урахуванням міжнародних біоетичних стандартів щодо погодження батьків на участь дитини в обстеженні.

**Результати досліджень та їх обговорення.** При дослідженні статевого дозрівання у дівчат, які мешкають у Харківському регіоні встановлено, що у  $(86, 8 \pm 1, 6)\%$  дітей незалежно від наявності синдрому НДСТ початковим проявом статевого дозрівання було телархе, у  $(13, 2 \pm 0, 6)\%$  — пубархе. Менархе у дівчаток без наявності НДСТ відбувається через 18-24 місяці після початку зростання

грудних залоз, тоді як у дівчаток основної групи – через 24-28 місяців. В середньому вік початку менархе у дівчаток регіону становить (11, 9±0, 5) років, коливаючись від (11,

5±0, 3) років у дівчаток без ознак НДСТ до (12, 7±0, 6) років у дівчаток з наявністю синдрому НДСТ (табл. 1).

Таблиця 1

**Середні регіональні показники віку менархе серед дівчаток різних вікових груп в залежності від наявності синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (M±m, %)**

| Групи дівчаток                    | Вік початку менархе |         |          |          |          |         |          |       |
|-----------------------------------|---------------------|---------|----------|----------|----------|---------|----------|-------|
|                                   | 9-10                | 10-11   | 11-12    | 12-13    | 13-14    | 14-15   | 15-16    | 16-17 |
| Дівчатка без ознак НДСТ (n=465)   | 1,1±0,1             | 1,9±0,4 | 35,5±1,9 | 24,5±1,5 | 9,5±0,8  | -       | -        | -     |
| Дівчатка з синдромом НДСТ (n=164) | -                   | -       | 1,2±0,05 | 22,6±1,6 | 23,8±1,6 | 6,1±0,5 | 1,2±0,05 | -     |
| Всього (N=629)                    | -                   | 1,4±0,1 | 26,6±1,7 | 24,0±1,6 | 13,2±0,8 | 1,6±0,2 | 0,3±0,01 | -     |

Серед дівчаток без наявності ознак дисплазії у періоді з 9 до 11 років початок менархе спостерігається лише у (3, 0±0, 6)% випадків, і у значної більшості (60, 0±2, 2%) – менархе відбувається з 11 до 13 років. Тоді як, серед дівчаток з синдромом НДСТ менархе починається тільки з 11-річного віку (лише у (1, 2±0, 2)%), з максимальною кількістю випадків ((46, 3±1, 5)%) – у 12-14 років. У (7, 3±0, 9)% дівчаток з НДСТ вік менархе становив з 14 до 16 років, і на момент обстеження у (5, 35±0, 7)% дівчаток-підлітків цього вікового періоду менархе було відсутнє.

Розвиток вторинних статевих ознак, які відповідають другій стадії пубертату (Pb<sub>II</sub>) за ознаками шкали Таннера, спостерігається у (92, 3±2, 2)% дівчаток-підлітків без ознак НДСТ в 13 років, і до 14-річного віку (99, 6±2, 5)% дівчаток мають статевий розвиток Pb<sub>II</sub>, за умови відсутності ендокринних та інших захворювань, які впливають на затримку статевого розвитку. Серед групи дівчаток з синдромом НДСТ Pb<sub>II</sub> в ці вікові періоди мають (8, 1±1, 2)% і (14, 2±1, 4)% дівчаток-підлітків відповідно (p<0, 001).

При обстеженні і аналізі анамнестичних даних було встановлено, що (77, 4±2, 1)% дівчат 14-річного віку обох груп мають порушення менструального циклу: дисменорея, олігоменорея або меноррагії та олігоменорея. Серед дівчаток без синдрому НДСТ ануляторні цикли в середньому спостерігаються перші 1-2 роки після менархе, що розглядається у якості фізіологічного процесу, серед дівчаток з синдромом НДСТ у (42, 3±1, 4)% – протягом 3 років і більше.

У якості прогностичного критерію щодо віку появи менархе найчастіше розглядаються антропометричні дані: ІМТ, маса тіла і ріст. У 1970 р. R.E. Frisch [4] було введено поняття «критичної маси тіла», при досягненні якої можлива поява менархе [8].

Для розрахунку «критичної маси тіла» для дівчаток Харківського регіону були враховані антропометричні показники з популяції дівчаток (n=96), які повідомили про початок менархе протягом останніх 12 місяців перед проведенням дослідження. Середня маса тіла дівчаток цієї групи становила 50, 2±5, 5 кг, ріст – 159±7, 8 см, ІМТ – 20, 0±3, 3 кг/м<sup>2</sup>. З урахуванням приросту антропометричних показників у дівчаток нашого регіону у відповідні вікові періоди було визначено, що початок менархе цілком імовірно лише при досягненні ІМТ не менше 18, 19 кг/м<sup>2</sup>, маси тіла – 44, 7 кг і зросту – 151, 4 см.

Затримка строків менархе достовірно частіше відмічається серед дівчаток з дисгармонійним фізичним розвитком, яке обумовлено низькими показниками маси тіла на відміну від дівчаток з іншими варіантами дисгармонійного фізичного розвитку ((73, 5±2, 2)% і (26, 5±1, 0)% відповідно, p<0, 05). Щодо дівчаток з надлишком маси тіла, то досягнення критичної маси тіла (44-45 кг) у більш ранні строки призводить до ранньої ініціації статевого розвитку і відповідно вік початку менархе зсувається на більш ранні вікові періоди. У (33, 2±1, 6)% дівчаток з надлишком маси тіла вік менархе в середньому становив 11, 4-11, 8 років, що раніше, ніж у дівчаток, які мають середньовікові показники маси тіла (12, 2 років, p=0, 0003).

Вік менархе в загальній групі дівчаток (n=465) має статистично значущу негативну кореляцію з ІМТ (rs=-0, 38 (p<0, 0001)), зростом (rs=-0, 32, (p=0, 003)) і масою тіла дитини (rs=-0, 42 (p=0, 045)). Враховуючи залежність і вплив цих показників на вік менархе, можна достовірно пропонувати використання ІМТ у дівчаток у якості найбільш достовірного діагностичного і прогностичного фактора щодо віку появи менархе.

Ступінь виразності астенічної статури (rs=0, 56 (p<0, 0001)) впливає на більш про-

лонговане становлення репродуктивної системи у дівчаток з синдромом НДСТ, яке повноцінно відбувається у них при досягненні 17-річного віку.

Разом з цим доведено, що дисгармоній фізичний розвитком впливає на поширеність і клінічні особливості порушення менструальної функції. Серед дівчаток з дефіцитом маси тіла (82, 4±1, 9)% мали гіпоменструальний синдром і аменорею, а при надмірній масі тіла (67, 6±1, 6)% дівчаток-дисменорею і гіперполіменорею ( $r_s=0,62$ ,  $p<0,001$  і  $r_s=0,69$ ,  $p<0,001$  відповідно).

У порівнянні із структурою порушень менструальної функції серед дівчаток без ознак дисплазії, у дівчаток з НДСТ достовірно частіше зустрічається гіпоменструальний синдром ((81, 3±2, 3)% від усіх випадків цього варіанту порушення менструальної функції,  $p<0,05$ ). Оліго- і аменорея у дівчаток з синдромом НДСТ реєструється в 3 рази частіше, ніж у дівчаток без ознак НДСТ ((33, 4±1, 0)% і (9, 8±0, 6)% відповідно,  $p<0,05$ ).

При порушеннях менструального циклу у (17, 1±1, 0)% дівчаток з синдромом НДСТ були виявлені полікістозні зміни в яєчниках (за результатами огляду дитячого гінеколога). Проведення кореляційного аналізу не виявило істотних зв'язків між порушеннями менструальної функції і віком, отже, можна припустити, що виявлені порушення не залежать від темпів і процесів статевого дозрівання. Встановлений значний зв'язок полікістозних змін в яєчниках з наявністю синдрому НДСТ ( $r_s=0,775$  ( $p<0,001$ )) дозволяє розглядати дану патологію у якості диспластичнозалежного стану.

Найбільші строки затримки менархе (на 1, 5-2, 5 роки) мають сильну кореляцію з генералізованою формою НДСТ високого рівню прогресивності, яка формується ще до препубертатного періоду ( $r_s=0,68$ ,  $p<0,005$ ). Вставлено, що частота виникнення порушень оваріально-менструальної функції залежить від наявності диспластичнозалежної патології тромбоцитів і судин ( $r_s=0,74$ ,  $p<0,001$ ), серед дівчат з наявністю таких диспластичних змін частіше реєстрували епізоди вторинної аменореї на відміну від дівчаток з іншими різноманітними формами диспластичнозалежної патології ((31, 2±1, 1)% і (5, 3±0, 6)% відповідно,  $p<0,001$ ).

Дівчаткам з синдромом НДСТ у яких в підлітковому віці спостерігалися ановуляторні менструальні цикли, порушення менструальної функції, у вигляді олігоменореї (43, 5±1, 6%) або опсоменореї (38, 2±1, 3%) проведено дослідження гормонів репродукції (табл. 2). При аналізі результатів дослідження встановлено, що у віці 12-14 років, у дівчаток з синдромом НДСТ має місце зниження активності гормонорегулюючих систем та їх дисфункція, яка проявляється зниженням рівнів кортизолу (160, 2±21, 8 нмоль/л проти 234, 5±24, 1 нмоль/л контрольної групи,  $p<0,001$ ) та естрадіолу (12, 25±0, 4 пкг/мл проти 44, 7±1, 4 пкг/мл контрольної групи,  $p<0,05$ ) при підвищенні рівню тестостерону (4, 2±0, 6 нмоль/л проти 2, 5±0, 8 нмоль/л контрольної групи,  $p<0,05$ ). Ці гормональні зсуви обумовлюють характерні порушення щодо строків появи менархе і становлення менструального циклу.

Таблиця 2

**Рівень статевих гормонів у дівчаток з порушеннями становлення менструальної функції при недиференційованій дисплазії сполучної тканини**

| Показники            | Контрольна група |            | Дівчатка з синдромом НДСТ |             |
|----------------------|------------------|------------|---------------------------|-------------|
|                      | 12-14 р.         | 15-17 р.   | 12-14 років               | 15-17 років |
| Естрадіол, пкг/мл    | 44,7±1,4         | 86,2±3,5   | 12,25±0,4                 | 14,8±1,0    |
| Тестостерон, нмоль/л | 2,5±0,8          | 2,2±0,6    | 4,2±0,6                   | 4,1±0,8     |
| Кортизол, нмоль/л    | 234,5±24,1       | 334,2±29,1 | 160,2±21,8                | 328,5±30,5  |

У 15-17 річних дівчаток з НДСТ рівень кортизолу не відрізнявся від показників контрольної групи (328, 5±30, 5 нмоль/л і 334, 2±29, 1 нмоль/л відповідно), рівень естрадіолу відповідав нижній межі нормативних значень для цієї групи гормонів, проте був значно меншим ніж у дівчаток контрольної групи (14, 8±1, 0 пкг/мл і 86, 2±3, 5 пкг/мл відповідно,  $p<0,05$ ), зберігалось незначне підвищення рівню тестостерону від нормативних показників, і достовірно перевищував показники контрольної групи (4,

1±0, 8 нмоль/л і 2, 2±0, 6 нмоль/л відповідно,  $p<0,05$ ).

У оцінці гормонального стану становлення репродуктивної системи, важливу роль грає не тільки абсолютне значення естрадіолу і тестостерону, а їх співвідношення. Так, у дівчаток з синдромом НДСТ дане співвідношення складало в препубертатному віці 2, 92±0, 5 і в пубертатному—3, 61±0, 95, що значно менш у порівнянні з дівчатками контрольної групи в обох вікових групах (17, 88±1, 9 і 39, 18±2, 5 відповідно,  $p<0,01$ ). Таким чином, дисбаланс жіночих і чоловічих

гормонів обумовлюють відповідні порушення менструальної функції у дівчаток з наявністю НДСТ.

Відомо, що пубертатний спурт у дівчаток починається з першими ознаками статевого дозрівання і закінчується з появою менархе, що онтогенетично обумовлює адекватний процес накопичення кісткової маси [7]. У дівчаток з НДСТ приріст онтогенетично обумовленого показника мінеральної компоненти кісткової тканини, який визначає рівень кісткової маси починається у віці 15 років. Ураховуючи, що початок дії естрагенів призводить до гальмування процесу кісткового моделювання, відстрочення менархе у дівчаток з НДСТ можна вважати своєрідним компенсаторним механізмом, що забезпечує адекватний процес формування піку кісткової маси на тлі порушень процесу колагеноутворення.

#### Висновки.

1. У дівчаток Харківського регіону в середньому вік початку менархе становить (11,  $9 \pm 0,5$ ) років, коливаючись від (11,  $5 \pm 0,3$ ) років у дівчаток без ознак НДСТ до (12,  $7 \pm 0,6$ ) років у дівчаток з наявністю синдрому НДСТ, незалежно від наявності синдрому НДСТ початковим проявом статевого дозрівання є телархе ( $86, 8 \pm 1, 6\%$ ), і у ( $13, 2 \pm 0, 6\%$ ) випадків—пубархе.

2. Початок менархе для дівчаток, які постійно меншають у Харківському регіоні можливо лише при досягненні ІМТ не менше  $18, 19 \text{ кг/м}^2$ , маси тіла —  $44, 7 \text{ кг}$  і зросту— $151, 4 \text{ см}$ .

3. Дисгармоній фізичний розвитком впливає на поширеність і клінічні особливості порушення менструальної функції: для дівчаток з дефіцитом маси тіла притаманним є гіпоменструальний синдром і аменорея, а при надмірній масі тіла дівчаток—дисменорея і гиперполіменорея.

4. У дівчаток з НДСТ найбільші строки затримки менархе (на 1, 5-2, 5 роки) мають прямий сильний зв'язок з виразністю і рівнем прогресивності синдрому НДСТ, а дисбаланс жіночих і чоловічих гормонів обумовлюють порушення менструальної функції (гіпоменструальний синдром, оліго- і аменорея) у дівчаток з наявністю НДСТ.

5. Враховуючи, що початок дії естрагенів призводить до гальмування процесу кісткового моделювання, відстрочення менархе у дівчаток з НДСТ можна вважати своєрідним компенсаторним механізмом, що забезпечує адекватний процес формування піку кісткової маси на тлі порушень процесу колагеноутворення.

**Перспективи подальших досліджень** у цьому напрямку дозволять обґрунтовано розробити засоби корекції та профілактики становлення репродуктивної функції у дівчаток з урахуванням усіх ланок диспластичного процесу, що покращить якість життя цих пацієнтів у майбутньому.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айрапетов Д. Ю. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия / Д. Ю. Айрапетов // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 2. — С. 47-50.
2. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2005 г. — Действия улучшения здоровья детей и всего населения. Женева, ВОЗ, 2005 г. — 153 с.
3. Нечаева Г. И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями / Г. И. Нечаева, И. Викторова, И. Друк // Врач — 2006. — № 1. — С. 19-23.
4. Frisch R. E. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events / R. E. Frisch, R. Revelle // Science. — 1970 Jul 24. — V. 169 (943). — P. 397-9.
5. Patterns of Inheritance of Constitutional Delay of Growth and Puberty in Families of Adolescent Girls and Boys Referred to Specialist Pediatric Care / K. Wehkalampi, E. Widen, T. Laine [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93 (3). — P. 723-728.
6. Tanner J. M. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children / J. M. Tanner, P. S. Davies // J. pediatrics. — 1985. — № 107. — P. 317-329.
7. The epithelial  $\text{Mg}^{2+}$  channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary  $\text{Mg}^{2+}$  content and estrogen / W. M. Groenesteghe, J. G. Hoenderop, L. van den Heuvel [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — № 17. — P. 173-182.
8. Tremblay L. The interaction role of obesity and pubertal timing on the psychosocial adjustment of adolescent girls: longitudinal data / L. Tremblay, J. Y. Frigon // Int J Obes (Lond). — 2005. — 29 (10). — P. 1204-11.
9. Veldhuis J. D. Endocrine Control of Body Composition in Infancy, Childhood, and Puberty Endocrine / J. D. Veldhuis, J. N. Roemmich, E. J. Richmond // Endocrine Reviews. — 2006. — Vol. 26(1). — P. 114-146.
10. World Health Organization Expert Committee. Physical Status, the Use and Interpretation of Anthropometry. Geneva, Switzerland: World Health Organization. — 1995. — P. 263-311.

УДК 616-007.17-018.2-055.23:618.172

#### ОСОБЕННОСТИ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ ДЕВОЧЕК С СИНДРОМОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Фролова Т.В., Охупкина О.В., Терещенкова И.И., Стенковая Н.Ф., Атаманова Е.В.

**Резюме.** С целью установить особенности полового созревания девочек с синдромом НДСТ обследовано 629 девочек в возрасте 8-17 лет, из них 164—с синдромом НДСТ, которые постоянно проживают в Харьковском регионе. Анализ полученных результатов показал, что у девочек с НДСТ средний возраст менархе составляет (12,  $7 \pm 0, 6$ ) лет, а дисбаланс женских и

мужских гормонов обуславливают нарушения менструальной функции (гипоменструальный синдром, олиго- и аменорея). Достоверно установлено, что у девочек с НДСТ время задержки менархе коррелирует с астеническим телосложением ( $r=0,74$ ), выраженностью и уровнем прогрессивности синдрома НДСТ ( $r=0,68$ ). Однако, именно отсрочка менархе у девочек с НДСТ можно считать своеобразным компенсаторным механизмом, который обеспечивает адекватный процесс формирования пика костной массы на фоне нарушений процесса фибриллогенеза.

**Ключевые слова:** девочки, половое развитие, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

UDC 616-007.17-018.2-055.23:618.172

#### FEATURES OF GIRLS PUBESCENCE IN THE SYNDROME OF UNDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE

*Frolova T., Okhapkina O., Terecshenkova I., Stenkovaya N., Atamanova E.*

**Summary.** 629 girls, aged 8-17 with syndrome of undifferentiated dysplasia of connective tissue (UDCT) were examined to define pubescence features of girls, 164 of them are residents of Kharkiv region. The data analysis showed, that the menarche mean age of such girls is (12,  $7\pm 0,6$ ) years, the female and male hormone imbalance explains the menstrual function disorder (hypomenstrual syndrome, oligomenorrhea and amenorrhea). It's certainly determined, that the menarche lagging of girls with UDCT has direct relation to asthenic body constitution ( $r=0,74$ ), intensity and level of UDCT syndrome progression ( $r=0,68$ ). However, the menarche lagging itself can be considered as a compensatory mechanism, which provides the adequate process of bone mass peak formation against the background of collagen creation process disorders.

**Key words:** Girls, pubescence, syndrome of undifferentiated dysplasia of connective tissue.

*Стаття надійшла 25.11.2009 р.*