

анализа межсистемных отношений при моделировании целенаправленной деятельности человека. Факторная структура пространственного распределения биоэлектрической активности ЭЭГ в различных частотных диапазонах позволяет анализировать особенности внутрисистемных отношений при моделировании целенаправленной деятельности.

Работа проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (соглашение № 14.В37.21.1923).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гнездицкий В. В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга). – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 624 с.

2. Данилова Н. Н. Физиология высшей нервной деятельности. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. – 478 с.

3. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 187 с.

4. Нейронные сети Statistica Neural Networks. Методология и технология современного анализа данных / Под ред. В. П. Боровикова. – Москва: Горячая линия – Телеком, 2008. – 392 с.

5. Рутковская Д. Нейронные сети, генетические алгоритмы и нечёткие системы. – М.: Горячая линия – Телеком, 2006. – 452 с.

6. Buzsaki G. Rhythms of the Brain. – New York: Oxford University Press, 2006. – 462 с.

7. Thatcher R. W., North D., Biver C. EEG and intelligence: relations between eeg coherence, eeg phase delay and power // Clinical. neurophysiology. – 2005. – Vol. 116. – P. 2129–2141.

Поступила 01.10.2012

К. Э. КИРАКОСЯН

СТРУКТУРА ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ РАССТРОЙСТВАМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА И/ИЛИ ПРИЗНАКАМИ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У ДЕВОЧЕК-АРМЯНОК ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА

ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии»,
Россия, 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, МОНИИАГ,
тел. (495) 625-63-17. E-mail: moniag@mail.transit.ru

Эпидемиологическое исследование в Республике Армения за период с 2005 по 2009 г. выявило увеличение частоты заболеваемости нарушениями менструального цикла среди девочек пубертатного возраста почти в 2 раза.

Структура эндокринопатий определена на основании комплексного обследования 78 пациенток с нарушением менструального цикла, гирсутизмом и/или ожирением. Ведущая роль гиперандрогенных состояний в структуре эндокринных нарушений девочек пубертатного возраста подчеркивает аутентичность этой патологии для данной этнической группы и свидетельствует о том, что проблема эндокринного бесплодия в армянской популяции берет свое начало уже в пубертатном возрасте.

Гетерозиготное носительство мутаций полиморфизмов P30L и V282L выявлено у 3 из 78 исследуемых девочек (3,8%). Мутации двух полиморфизмов с частотой 5,2% (3 из 58) обнаружены только в группе пациенток с биохимическими признаками надпочечниковой гиперандрогении.

Ключевые слова: менструальные расстройства у девочек пубертатного возраста в Республике Армения, структура эндокринных нарушений у девочек-армянок, распространенность неклассической формы ВДКН среди девочек-армянок.

К. Е. KIRAKOSYAN

STRUCTURE OF ENDOCRINE DISORDERS, ACCOMPANIED BY MENSTRUAL DISORDERS AND/OR SIGNS OF HYPERANDROGENISM IN ARMENIAN GIRLS OF PUBERTY AGE

SFHI MO «Moscow regional research institute of obstetrics and gynecology»,
Russia, 101000, Moscow, 22a str. Pokrovka, MONIAG (MRRIOG),
tel. (495) 625-63-17. E-mail: moniag@mail.transit.ru

An epidemiological study conducted in the Republic of Armenia over a period from 2005 to 2009 revealed an almost 2 times' increase in the frequency of menstrual disorders in adolescent girls.

The structure of endocrinopathies was determined on the basis of a comprehensive survey of 78 girls suffering from menstrual disorders, hirsutism and/or obesity. The leading role of hyperandrogenic states in the structure of endocrine disorders of armenian girls emphasizes the authenticity of this pathology for this very ethnic group and suggests that the problem of endocrine infertility in the armenian population goes back to the puberty age.

Heterozygous state of the polymorphisms mutations studied was detected in the 3 of the 78 studied patients (3,8%). Mutations of the two polymorphisms with an incidence of 5,2% (3 out of 58 patients) were detected only in the group of patients with biochemical signs of adrenal hyperandrogenism.

Key words: menstrual disorders in adolescent girls in Republic of Armenia, structure of endocrine disorders in armenian girls, prevalence of non-classical form of CAH in armenian girls.

В настоящее время не вызывает сомнения, что репродуктивная функция взрослой женщины во многом зависит от своевременного и гармоничного развития всех ее звеньев в детстве и в период полового созревания [5]. Все этапы становления функции репродуктивной системы девочки в течение первых 18 лет ее жизни являются подготовкой к будущему материнству и во многом определяют здоровье не только женщины, но и ее потомства. В связи с этим охрана здоровья девочки и подростка является одной из первостепенных задач национальной политики государства.

По данным многочисленных исследований, репродуктивный потенциал современных девочек-подростков низок вследствие высокой общей заболеваемости. Показатели частоты встречаемости соматических заболеваний среди девушек-подростков на 10–15% выше, чем у юношей. На фоне увеличения частоты соматической патологии имеется тенденция к росту гинекологической заболеваемости [1, 2, 3, 5].

По результатам исследований М. Ю. Митина и соавторов первое место в структуре гинекологических заболеваний девочек подросткового возраста занимают воспалительные процессы половых органов [4]. Тогда как О. В. Чечулина и соавторы указывают на ведущее место расстройств менструальной функции, возникающих вследствие различных эндокринных нарушений [6].

Данная проблема особенно актуальна для стран с высокой частотой встречаемости различных эндокринопатий, сопровождающихся нарушением менструального цикла, в частности для Армении. Известно, что подавляющее большинство эндокринопатий среди населения стран кавказского региона сопровождается клиническими и/или биохимическими маркерами гиперандрогении. Также указывают на высокую частоту выявления в кавказской популяции мутаций генов CYP21A2, обуславливающих развитие вирильной формы ВДКН [7, 10]. В связи с этим изучение структуры эндокринных нарушений, сопровождающихся расстройствами менструального цикла и/или признаками гиперандрогении, а также определение частоты встречаемости полиморфизмов гена CYP21A2 (Pro31Leu и Val282Leu) у девочек-армянок пубертатного возраста явились целью нашего исследования.

Материалы и методы исследования

При сборе данных были использованы материалы статистической отчетности – форма № 6. В работе использованы официальные данные о заболеваемости нарушением менструального цикла министерства здравоохранения Республики Армения за 2005–2009 гг. [9].

С целью анализа эндокринного статуса девочек пубертатного возраста обследовано 78 пациенток, обратившихся в отделение с жалобами на нарушение менструального цикла и/или гирсутизм.

С целью выявления распространенности неклассической формы ВДКН среди девочек армянской национальности, а также для определения частоты встречаемости этой формы в структуре гиперандрогении мы, основываясь на данных литературы, провели генотипирование 78 образцов крови на выявление двух наиболее часто встречающихся при данной форме мутаций полиморфизмов гена CYP21A2, а именно Pro31Leu и Val282Leu.

Все полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные обработаны методом вариационной статистики.

Результаты исследования и обсуждение

Проведенное ретроспективное эпидемиологическое исследование в Республике Армения за период с 2005 по 2009 г. выявило отчетливую тенденцию к росту как общей заболеваемости нарушениями менструального цикла, так и заболеваемости указанной патологией с диагнозом, установленным впервые в жизни (табл. 1).

Прогнозируемое в связи с этим ухудшение репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста обуславливает не только медицинскую, но и социально-экономическую актуальность проблемы оптимизации репродуктивного здоровья девочек пубертатного возраста. С другой стороны, возрастание у девочек частоты выявления нарушения менструального цикла, установленного впервые в жизни, несет в себе и положительный аспект, так как предположительно определенный вклад вносит более высокая обращаемость населения.

Удельный вес первичной заболеваемости подросткового населения нарушениями менструального цикла среди общей заболеваемости составил 55% за 2009 г.

Таблица 1

Заболеваемость населения Республики Армения отдельными нозологиями. Нарушения менструального цикла (2005–2009 гг.)

Годы	Подростковое население (12–17 лет)			
	Всего зарегистрировано случаев заболевания		В том числе диагноз поставлен впервые в жизни	
	В абсолютных числах	На 100 000 населения соответствующего возраста	В абсолютных числах	На 100 000 населения соответствующего возраста
2005	539	575,9	425	454,1
2006	659	695,1	493	520,0
2007	725	766,4	577	609,9
2008	796	882,5	617	684,0
2009	895	1086,2	722	876,2

Примечание: показатели рассчитаны на 100 000 человек населения соответствующего возраста (девочки в возрасте 12–17 лет).

Изучение структуры эндокринных нарушений осуществлялось на основании данных клинико-анамnestического и лабораторного исследований 78 пациенток, обратившихся в отделение с жалобами на нарушение менструального цикла по типу олиго/аменореи, гирсутизм и/или ожирение.

Средний возраст пациенток составил $17,3 \pm 1,3$ года. При анализе данных отмечено, что наиболее часто за медицинской помощью обращались пациентки 16–17 лет.

Наибольшая часть пациенток предъявляла жалобы на нерегулярные менструации (73,1%) и повышенное оволосение (100%).

долей вероятности исследуемые девочки имеют все предпосылки для нарушения функции деторождения.

Результаты объективного и лабораторного обследований пациенток

Средние показатели ИМТ равнялись $23,6 \pm 4,6$. Особенности распределения индекса массы тела представлены на рисунке 1.

Согласно представленным данным, у большинства девочек (65,4%) ИМТ находился в пределах нормальных значений (от 20 до 25 кг/м²). Избыток массы тела

Таблица 2

Объем гинекологических операций

Объем операции	n=25	
	Абс. число	%
Реконструктивные операции на яичниках		
Резекция яичников	15	35,7
Клиновидная резекция яичников	20	47,6
Радикальные операции на яичниках		
Оварэктомия односторонняя	7	16,7
Всего манипуляций	42	100

Примечание: процент рассчитан из общего числа манипуляций.

Общие оперативные вмешательства имелись в анамнезе 58 пациенток из 78 (74,4%). Наиболее частой из перенесенных операций явилась аппендэктомия – 47,4% из общего числа операций (27 пациенток). На послеоперационные осложнения указывали 3 пациентки из 27 (11,1%). Число пациенток, перенесших операции на молочных железах по поводу фиброаденом, составило 7, причем 5 из них имели в анамнезе 2 и более операции вследствие рецидивирующего характера заболевания.

Оперативные вмешательства на органах малого таза имели место у 25 из 78 пациенток (32,1%). Показаниями для операций явились в основном различные опухолевые образования яичников. Все операции проведены открытым доступом. Объем оперативного вмешательства пациенток данной подгруппы представлен в таблице 2.

Из 22 пациенток, оперированных по поводу образований яичников, 90,9% составили пациентки, оперированные по поводу функциональных кист яичников. Большое число оперативных вмешательств на яичниках проводилось во время аппендэктомий. Число радикальных операций достаточно высоко, учитывая, что вмешательство осуществлялось у девочек, не реализовавших репродуктивную функцию. Клиновидные резекции яичников производились у пациенток с ПКЯ. Однако в послеоперационном периоде других клинико-лабораторных исследований для подтверждения диагноза СПКЯ проведено не было, в связи с чем трудно оценить целесообразность проведения резекции у этих пациенток.

Данные, полученные при анализе оперативных вмешательств в анамнезе исследуемых девочек, имеющих те или иные эндокринные нарушения, повторяют результаты, полученные при анализе оперативных вмешательств у женщин с бесплодием. С большой

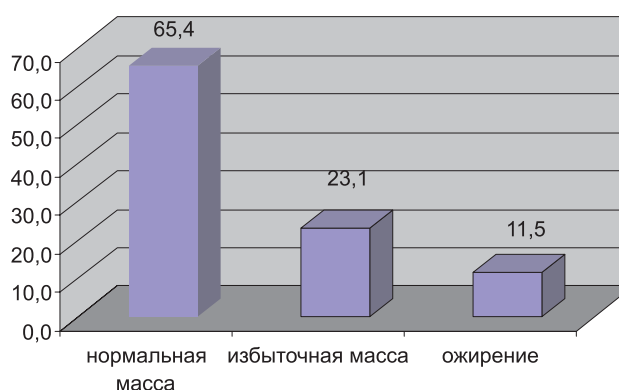


Рис. 1. Распределение ИМТ

(ИМТ – от 25 до 30 кг/м²) имел место у 23,1%, ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) – у 11,5%.

Особенности распределения значений гирсутного числа представлены на рисунке 2.

Анализ особенностей оволосения выявил, что около 85% исследуемых девочек имели повышенные показатели и только 15% – пограничные. Нормальных значений гирсутного числа не зарегистрировано ни у одной пациентки. Тогда как в группе женщин с эндокринным бесплодием гирсутизм зарегистрирован только в 32,2%. Полученные данные свидетельствуют о том, что оценка степени оволосения в современных условиях, когда широко распространены различные способы борьбы с этой проблемой, крайне затруднительна и необъективна.

Развитие молочных желез в основном соответствовало возрастной норме. Галактореи не выявлено ни у одной из исследуемых. УЗ-исследование молочных желез выявило наличие фиброаденом диаметром 10–20 мм у 14 (17,9%) пациенток, 7 из которых уже

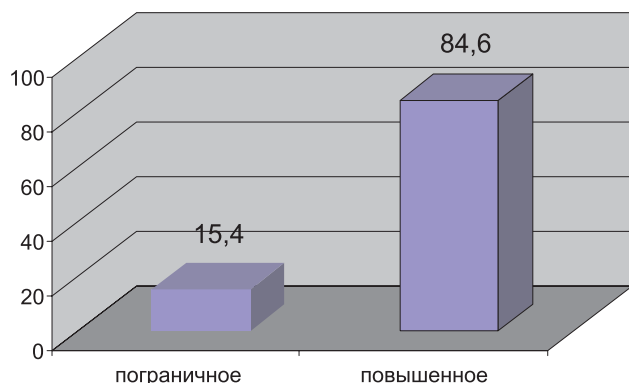


Рис. 2. Распределение значений гирсутного числа (пограничное – 8–12 баллов, повышенное – более 12 баллов)

были прооперированы по этому поводу. Среди пациенток с эндокринным бесплодием число женщин с данной проблемой составило 5 (1,9%). Данное различие объясняется ранней манифестацией эндокринных нарушений – в пубертатном возрасте.

УЗ-исследование органов малого таза выявило наличие 5 пациенток с гипоплазией матки различной степени. УЗ-особенности яичников, а также результаты УЗ-мониторинга менструального цикла будут рассмотрены соотносительно с каждым эндокринным нарушением.

При клиническом обследовании пациенток в обязательном порядке производилось УЗ-исследование щитовидной железы. В когорте исследуемых девочек не было пациенток с УЗ-признаками патологии щитовидной железы. Гормональное обследование также не выявило девочек с нарушением тиреоидных гормонов.

Эндокринные нарушения

На основании оценки гормонального статуса пациенток, УЗ-показателей, с учетом характера оволосения, особенностей распределения подкожной жировой клетчатки и других данных комплексного обследования пациентки распределены на группы с различными эндокринными нарушениями (рис. 3).

Среди исследуемых девочек выявлено 2 (2,6%) пациентки с гипогонадотропным гипогонадизмом. Пациентки имели характерное для данного заболевания снижение показателей гонадотропных гормонов и эстрадиола, различную степень гипоплазии яичников и матки. Нарушение менструального цикла было по типу первичной аменореи.

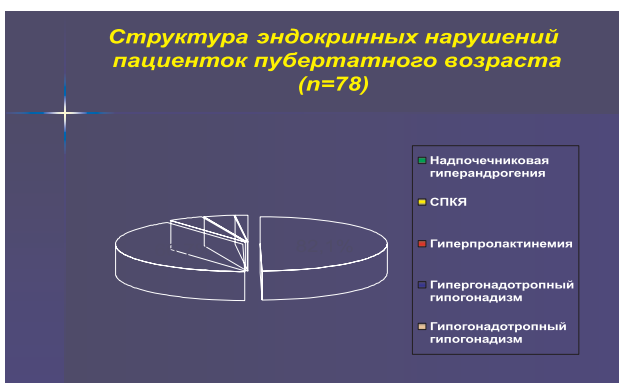


Рис. 3. Эндокринные нарушения пациенток пубертатного возраста (n=78)

Яичниковая недостаточность, приобретенная ятрогенно (в результате оперативных вмешательств на яичниках), выявлена нами у 5 (6,4%) девочек. Врожденной яичниковой недостаточности не выявлено ни у одной из обратившихся. В этой группе пациенток аменорея носила вторичный характер, имелись повышенное содержание гонадотропных гормонов и уменьшение или отсутствие по УЗИ одного или обоих яичников. Гипоплазия матки I степени выявлена у 3 пациенток.

Гормональные показатели других исследуемых гормонов у пациенток этих двух групп непоказательны, так как ведущим нарушением, обуславливающим весь спектр гормональных параметров, является изменение синтеза гонадотропных гормонов.

Дальнейшее изучение характера менструальной функции и гормональных показателей, как и в группе пациенток с эндокринным бесплодием, проводилось с исключением из исследования девочек с данным нарушением гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (7 пациенток).

Пациентки с другими формами эндокринных нарушений характеризовались нормальными значениями фолликулостимулирующего гормона.

Менструальная функция

Возраст менархе не отличался от популяционного у 29 пациенток (40,8%). Раннее менархе выявлено у 13 (18,3%), позднее менархе (в возрасте 15–18 лет) – у 29 (40,8%).

Анализ характера менструальной функции выявил наличие большого числа пациенток с нарушенным менструальным циклом. В основном оно выражалось в олигоменорее первичного характера (73,2%). Девочки с олигоменореей, продолжительность цикла которых не превышала 45–60 дней, составили 32 из 57 (56,1%). Тогда как пациенток с задержками менструального цикла от 3 до 6 месяцев было 25 (43,9%). Регулярный ритм менструаций зарегистрирован только у 14 девочек (19,7%), который, однако, в большом проценте (78,6%) сопровождался нарушением фолликулогенеза по типу поздних овуляций. В общей сложности данный тип нарушения фолликулогенеза встречался с частотой 62% (44 пациентки). Отсутствие созревания фолликула по результатам УЗ-мониторинга зарегистрировано у 24 девочек (33,8%). Нарушения менструального цикла по типу менометроррагии не зарегистрировано ни у одной из обратившихся пациенток.

Гормональный скрининг

На первом этапе исследования выделены пациентки с гиперпролактинемией. Их число составило 6 девочек из 71 (8,9%), у 5 из которых гиперпролактинемия сочеталась с повышением надпочечниковых андрогенов. Увеличения объема яичников по данным УЗИ не выявлено.

На основании анализа клинических, биохимических и ультразвуковых параметров пациенток с нормальным содержанием пролактина выделена группа девочек с СПКЯ (табл. 3).

Согласно представленным данным, почти все девочки с СПКЯ отнесены к данному диагнозу в силу наличия у них клинических и/или биохимических признаков гиперандрогении. При этом только у 5 пациенток имелось сочетание надпочечниковой и яичниковой гиперандрогении, в остальных случаях (42 пациентки) гиперандрогения была представлена нарушением надпочечникового стероидогенеза.

Молекулярно-генетическое исследование выявило наличие гетерозиготного носительства мутаций

Частота встречаемости критериев СПКЯ

СПКЯ	Количество пациенток	%
Олигоменорея с клиническим фактором	4	7,7
Олигоменорея с биохимическим фактором	6	11,5
Олигоменорея с поликистозными яичниками	1	1,9
Олигоменорея с клиническим и биохимическим факторами	27	51,9
Клинический фактор с поликистозными яичниками	0	0
Биохимический фактор с поликистозными яичниками	0	0
Клинический и биохимический факторы с поликистозными яичниками	2	3,8
Олигоменорея с клиническим фактором и поликистозными яичниками	0	0
Олигоменорея с биохимическим фактором и поликистозными яичниками	3	5,8
Олигоменорея с клиническим и биохимическим факторами и с поликистозными яичниками	9	17,3
Всего	52	100%

исследуемых полиморфизмов у 3 из 78 исследуемых девочек (3,8%). Все 3 пациентки имели биохимические признаки гиперандрогении. Гетерозиготное носительство мутации V282L определялось у 2 пациенток, в 1 случае зарегистрировано гетерозиготное носительство мутации P30L. Мутации двух полиморфизмов с частотой 5,2% (3 из 58) обнаружены только в группе пациенток с биохимическими признаками надпочечниковой гиперандрогении. Клиническая картина заболевания, как и степень повышения уровня 17-ОП, не позволяет дифференцировать латентную форму ВДКН с другими формами эндокринных нарушений, сопровождающихся гиперандрогенией.

Учитывая высокий процент девочек с данным генетическим дефектом в структуре гиперандрогенных состояний, молекулярно-генетическое тестирование является обязательным при обследовании пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией. Это позволит дифференцировать различные нозологии, сопровождающиеся гиперандрогенией, и выбрать патогенетически обоснованную тактику лечения.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что обращаемость девочек в медицинские учреждения невысока. Основной жалобой, которая вынуждает родителей обратиться в медицинские учреждения в более раннем возрасте, является повышенное оволосение. Тогда как нарушение менструального цикла не настораживает, в результате чего большая часть девочек обращается в возрасте 16–17 лет и старше, при манифестации всей клинической симптоматики, вплоть до ожирения, возникновения стрий, акне и т. д. Одной из жалоб, с которой родители обращаются к гинекологу-эндокринологу исключительно по рекомендации маммолога, является наличие фиброаденом молочной железы, зачастую рецидивирующего характера.

Ведущая роль гиперандрогенных состояний в структуре эндокринных нарушений у девочек пубертатного возраста подчеркивает аутентичность этой патологии для данной этнической группы и свидетельствует о том, что проблема эндокринного бесплодия в армянской популяции берет свое начало уже в пубертатном возрасте. Основываясь на данных литературы, а также на собственном опыте, мы считаем, что ранняя ликвидация эндокринных нарушений, уже в пубертатном периоде, позволит избежать проблем с деторождением в будущем [8].

Важным аспектом в решении задачи ранней коррекции эндокринных нарушений является просветительская

работа, направленная на информированность родителей о необходимости обращения в медучреждения в случае нерегулярного менструального цикла после года от менархе, а также при наличии косвенных признаков в виде повышения массы тела и/или повышенного оволосения. Учитывая наследственный характер большинства эндокринопатий, сопровождающихся гиперандрогенией, актуальным является обследование девочек, матери которых имели эндокринное бесплодие в анамнезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьменко Е. Т., Лабыхина А. В. Результаты применения неинвазивных методов диагностики трубного фактора бесплодия // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 5. – С. 53–55.
2. Кулаков В. И., Корнеева И. Е. Диагностика и лечение женского бесплодия // Практическая гинекология (Клинические лекции / Под ред. акад. РАМН В. И. Кулакова и проф. В. Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – С. 298–317.
3. Кулаков В. И., Корнеева И. Е. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 1. – С. 56–59.
4. Митин М. Ю., Коколина В. Ф., Румянцев А. Г. Гинекологическое здоровье девушек-подростков в современных условиях // Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. – 2005. – С. 45–48.
5. Руководство ВОЗ по стандартизированному обследованию и диагностике бесплодия супружеских пар: Пер с англ. – М., 1997. – 91 с.
6. Чечулина О. В., Уварова Е. В. Медико-социальный взгляд на проблему репродуктивного здоровья и репродуктивного поведения девочек-подростков в Российской Федерации // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. – № 5. – С. 6–11.
7. Dewailly D. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. // Semin. reprod. med. – 2002. – № 20 (3). – P. 243–248.
8. Lo J. C., Schwitzgebel V. M., Tyrrell J. B., Fitzgerald P. A., Kaplan S. L., Conte F. A., Grumbach M. M. Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // J. clin. endocrinol. metab. – 1999. – № 84. – P. 930–936.
9. The Demographic handbook of Armenia. NATIONAL STATISTICAL SERVICE OF THE REPUBLIC OF ARMENIA. – YEREVAN, 2010. www.armstat.am/en/?nid=80&id=1201.
10. Witchel S., Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia // Int. j. pediatr. endocrinol. – 2010. – P. 625–105.

Поступила 13.09.2012