

Обоскалова Т.А.<sup>1</sup>, Лаврентьева И.В.<sup>1,2</sup>, Росюк Е.А.<sup>1</sup>, Фомина М.А.<sup>1</sup>

## Структура патологии мочеполовой системы у девочек с дисплазией соединительной ткани

1 - Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2 - Муниципальное автономное учреждение «Детская городская клиническая больница № 9» г. Екатеринбург

Oboskalova T.A., Lavrenteva I.V<sup>1,2</sup>., Rosyuk E.A., Fomina M.A.

### Structure of pathology urogenital system in girls with connective tissue dysplasia

#### Резюме

В представленной работе исследована структура мочеполовой патологии у девочек-подростков с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Обследовано 57 девочек-подростков, наблюдающихся одновременно гинекологом и нефрологом (урологом). Группа I (n=26) - имели мочеполовую патологию и признаки дисплазии соединительной ткани, группа II (n=31) - девочки с мочеполовой патологией без признаков ДСТ. Определена структура ДСТ. Выявлено преобладание более тяжелой стадии пузырно-мочеточникового рефлюкса и меноррагии у девочек с ДСТ. В группе девочек без признаков ДСТ выявлены низкие степени развития пузырно-мочеточникового рефлюкса и дисменорея. Выявлена корреляция между меноррагией и повышенной длиной пальцев и сколиозом.

**Ключевые слова:** Дисплазия

#### Summary

In the present study we investigated the structure of the genitourinary pathology in adolescents with connective tissue dysplasia (CTD). The study involved 57 teenage girls observed simultaneously by a gynecologist and a nephrologist (urologist). Group I patients (n = 26) - had genitourinary abnormalities and signs of connective tissue dysplasia, group II patients (n = 31) were girls with genitourinary pathology without signs of CTD. The structure of the CTD was determined. Prevalence of more severe stage of vesicoureteral reflux and menorrhagia in girls with CTD was explored. In the group of girls without CTD signs the low degree of vesicoureteral reflux and dysmenorrhea was identified. The correlation between menorrhagia and the increased length of the fingers and scoliosis was found.

**Keywords:** dysplasia

#### Введение

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – генетически детерминированная или врожденная аномалия структуры и функции соединительной ткани различных органов и систем, характеризующаяся многообразием клинических проявлений – от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессивным течением. В последние десятилетия наблюдается отчетливое увеличение числа больных, у которых выявляются клинические проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Особое внимание привлекают недифференцированные формы ДСТ, которые лежат в основе соматической и гинекологической патологии [3,10].

В 2007 г. Э.В. Земцовским предложена классификация, на основании которой выделено 10 вариантов недифференцированных диспластических фенотипов и кри-

терии их диагностики. В перечень внешних фенотипов ДСТ включены как большие критерии, условно разделенные на три группы (костно-скелетные, суставные, кожные), так и малые, рассматриваемые как важное дополнение к алгоритму диагностики [1,5]. На фоне фенотипических и висцеральных признаков ДСТ (нарушений осанки, сколиоза и кифосколиоза, миопии, плоскостопия и т.д.), особое место занимают патофизиологические процессы, характеризующиеся оксидативным стрессом и эндотелиальной дисфункцией. Общность механизмов развития органических дисфункций у пациенток с ДСТ определяется тем, что формирование соединительной и кроветворной ткани в эмбриогенезе происходит из одного зародышевого листка (мезодермы). [4].

Необходимость рассмотрения проявлений ДСТ с позиций ассоциированной, коморбидной патологии становится все более актуальной, так как отмечается рост не-

только проявлений дисморфизма соединительной ткани в различных органах и системах, но и уроандрологической и урогинекологической патологии у детей [2,5]. Показано, что перинатальное поражение нервной системы приводит к нарушению «дозревания» морфофункциональных структур мочевого тракта, что клинически проявляется в виде дисплазии пиелоретрального соустья, патологии пузырно-мочеточникового сегмента и др. [2]. С нарастанием степени выраженности ДСТ увеличивается тяжесть течения пузырно-мочеточникового рефлюкса [5].

К проблеме ДСТ проявляют интерес акушеры - гинекологи. Наиболее характерные фенотипические проявления ДСТ со стороны репродуктивной системы у женщин: аномалии развития и расположения половых органов, невынашивание беременности, нарушение менструального цикла, различные формы бесплодия [7,8]. Установлено, что расстройства менструаций встречаются у каждой второй девочки, имеющей фенотипические и висцеральные проявления ДСТ, и лишь у каждой восьмой (12,5%) девочки этого же возраста без ДСТ. У девочек с ДСТ отмечена высокая чистота ювенильных маточных кровотечений, обусловленных не только гормональными нарушениями, но и склонностью к геморрагическим проявлениям синдрома ДСТ, при этом, расстройства менструаций имели сильную степень корреляции с выраженностью ДСТ [7,8,9].

Изучение ДСТ и рассмотрение новых подходов к выделению групп высокого риска у девочек с НДСТ актуально, так как своевременный комплекс профилактических мероприятий уже в подростковом возрасте позволит заметно улучшить качество их жизни и предупредить затраты на лечение и реабилитацию заболеваний, ассоциированных с тканевой дисплазией. Целью нашего исследования стало определение структуры сочетанной патологии мочеполовой системы у девочек - подростков с ДСТ.

## Материалы и методы

Исследование проведено на базе поликлинического отделения Муниципального автономного учреждения «Детская городская клиническая больница № 9» г. Екатеринбурга. Обследовано 57 девочек-подростков, наблюдающихся одновременно гинекологом и нефрологом (урологом). После проведения оценки наличия признаков ДСТ были выделены две группы исследуемых. Группа I (n=26) - имели мочеполовую патологию и признаки дисплазии соединительной ткани, группа II (n=31) – девочки с мочеполовой патологией без признаков ДСТ.

Оценке подверглись: перинатальный период, характер соматической и гинекологической патологии, индекс массы тела (ИМТ), симптомы ДСТ, характер менструального цикла. На пятый день менструального цикла проводилось исследование гормонов крови – уровни лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), тиреотропного (ТТГ) гормонов, тироглобулина (СТ4), пролактина, кортизола, тестостерона, дегидроэпандростерон-сульфата (ДГЭА-с), эстрадиола и 17 гидроксипрогестерона (17-ОН ПГ) на автоматическом анализаторе

ADVIA Centaur фирмы Bayer (Германия) хемилюминесцентным методом с использованием диагностических наборов фирмы Bayer. Ультразвуковое исследование органов малого таза с определением размеров матки и объема яичников (используя формулу объема эллипса  $V = 1/2$  длина x ширина x толщина) на 5-7 день цикла на аппарате Aloka Alpha 6. Статистическая обработка проводилась в пакете Gretl (версия 1.4.1. русифицированная). Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики, использовались методы непараметрической статистики. Достоверность различий между двумя группами оценивалась по критерию Фишера для непараметрических данных. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Средний возраст девочек в группе I составил 13,8 (95% ДИ: 13,5; 14,3) лет, в группе II - 14,0 (95% ДИ: 13,5; 14,4). В анамнезе течения беременности у матерей девочек группы I преобладала угроза прерывания беременности 38,4% (95% ДИ: 29,4; 47,4) против 16,1% (95% ДИ: 10,1; 22,1; ОШ 4,23) ( $p=0,05$ ). При этом, все дети родились в доношенном сроке беременности. Длительность безводного периода, связанная с дородовым излитием околоплодных вод, в группе I была достоверно больше 9,7 ч (95% ДИ 8,3; 11,1) против 6,3 ч (95% ДИ 5,4; 7,1) ( $p=0,002$ ). Достоверных отличий в массе и росте новорожденных обеих групп выявлено не было: в группе I масса плода составила 3107,7 гр (95% ДИ 2826,7; 3396,7), в группе II – 3327,4 гр (95% ДИ 3157,8; 3497,0), средний рост в обеих группах – 51,9 (95% ДИ 51,3; 52,5) см.

Перинатальное поражение центральной нервной системы в виде пирамидной недостаточности перенесли 50% девочек из группы I (95% ДИ 41; 59) в отличие от 9,6% пациенток группы II (95% ДИ 4,6; 14,6) ( $p=0,0004$ ). Структура сопутствующей соматической патологии отражена на рисунке 1.

Сравнение индекса массы тела показало, что в группе I он составил 19,4 (95% ДИ 18,8; 20), а в группе II 21,6 (95% ДИ 20,7; 22,5) ( $p=0,0002$ ). При этом в группе I не было пациенток с избытком массы тела (ИМТ > 25), а у 6 (23%) был выявлен дефицит массы тела (ИМТ < 18,5), в то время как в группе II была одна девочка с дефицитом массы тела и 3 (9,6%) с избытком массы тела (ИМТ > 25). Пациентки обеих групп наблюдались у нефролога по поводу пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), но структура заболеваний была различной в группах. Степень проявления ПМР в группе I распределилась следующим образом: степень I была выявлена у 31% (95% ДИ 22; 40), II степень – 46% (95% ДИ 42; 50), степень III была установлена в 19% (95% ДИ 11,4; 26,6), а степень IV – 4% (95% ДИ 0,2; 7,8). В тоже время, в группе II начальная степень ПМР была выявлена у 23% (95% ДИ 7; 39), степень II – 77% (95% ДИ 63; 91) ( $p=0,03$ ), при этом, более высоких степеней ПМР в этой группе выявлено не было. Кроме того, в группе I преобладало двухстороннее распространение ПМР – 65,3 (95% ДИ 47,3; 83,3) против 23% (95% ДИ 9; 37) ( $p=0,001$ ) в группе II. Достоверных

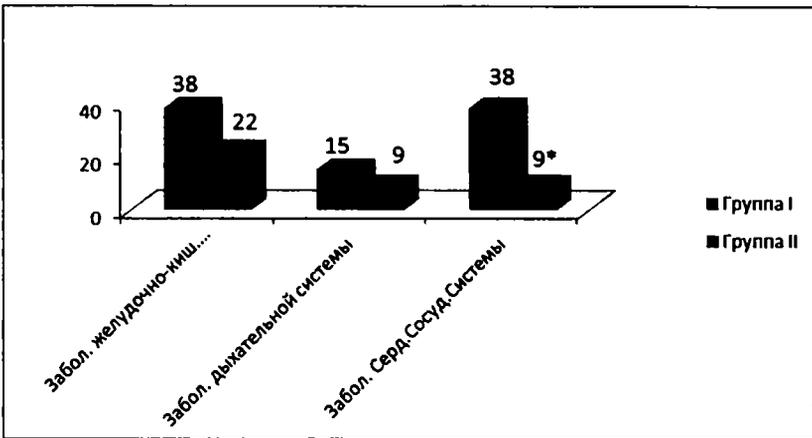


Рисунок 1. Структура сопутствующей соматической патологии (%) \*  $p < 0,05$



Рис.2. Структура проявлений ДСТ в группе I (%).

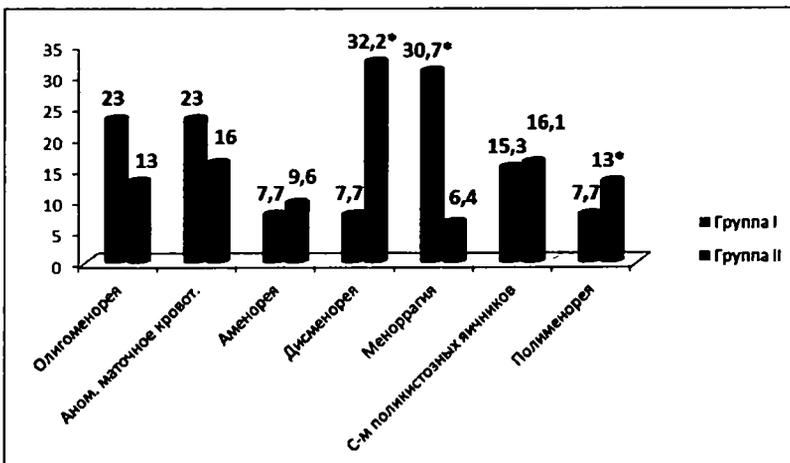


Рис.3. Структура гинекологической патологии (%)

отличий в распространении хронического цистита и хронического пиелонефрита в группах выявлено не было, но сочетание двух диагнозов у одного ребенка в группе I составило 34% (95%ДИ 16;52), а в группе II – 4% (95%ДИ 0,5; 7,5) ( $p=0,003$ ).

Распространенность проявлений ДСТ в группе I была различной, но сочетала не менее пяти симптомов у каждой девочки, в отличие от группы контроля, где встречались единичные симптомы ДСТ 16,1% (95%ДИ 2,1; 32,1), представленные миопией низкой степени и плоскостопием. Структура проявлений ДСТ в группе I представлена на рис.2.

Корреляционная связь средней силы была выявлена между частотой встречаемости миопии и сколиоза (0,56), а также между гипермобильностью суставов и долихоцефалической формой головы (0,63).

В структуре гинекологической патологии (рис.3.), по поводу которой девочки наблюдались у гинеколога, достоверно чаще в группе I выявлялась меноррагия 30,7% (95%ДИ 13,7; 47,7) против 6,0% (95%ДИ 2;10) ( $p=0,001$ ). Меноррагия оценивалась по количеству дней менструации, при этом, количество дней не превышало нормы (от 3 до 8) в обеих группах, что не позволило отнести эти состояния к аномальному маточному кровотечению пубертатного периода. В группе I средняя длительность менструации составила 6,2 дня (95%ДИ 5,8;6,5), а в группе II 4,1 дня (95%ДИ 3,8;4,3) ( $p<0,001$ ). Достоверных отличий в количестве случаев аномальных маточных кровотечений выявлено не было – у 6(23%) в группе с ДСТ и у 4(16%) в группе без ДСТ, возможно это объясняется тем, что в основе данной патологии чаще лежит дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, нежели патология сократительной активности матки. Также не было выявлено достоверных отличий в частоте возникновения олиго-аменореи, полименореи и синдрома поликистозных яичников. В тоже время, в группе II достоверно чаще встречалась первичная дисменорея 32,2 (95%ДИ 16,2; 48,2) против 7,6% (95%ДИ 2,6; 12,6) ( $p=0,02$ ). Положительная корреляционная связь средней силы (0,62) была выявлена между частотой возникновения сколиоза и меноррагией и между повышенной длиной пальцев и меноррагией (0,56), что вероятно связано с тем, что эти признаки ДСТ являются проявлением высокой степени развития ДСТ.

Так у 1(3,8%) пациентки I группы, у 1(3,2%) группы II выявлено увеличение уровня ТТГ до 4,6 мМЕ/мл (95%ДИ 3,3;5,7) при нормальном показателе СТ4 13,2 мМЕ/мл (95%ДИ 10,8;15,6), что расценивалось как субклинический гипотиреоз. Эти девочки продолжили обследование и лечение у эндокринолога. При оценке гормонального статуса девочек обеих групп обращает на себя внимание тот факт, что все показатели не выходили за рамки норматива для данной лаборатории. Однако, с достоверной разницей ( $p=0,01$ ) уровень ФСГ составил 5,8 мМЕ/мл (95%ДИ 4,5;7,1), ЛГ 9,2 мМЕ/мл (6,2; 12,2), в группе II и 3,5 мМЕ/мл (95%ДИ 2,1;4,9), ЛГ 5,4 мМЕ/мл (95%ДИ 3,9; 6,9) в I группе. Уровень пролактина в среднем составил 454,2 мМЕ/мл (95%ДИ 441,9; 466,5) в

группе I и 506,4 мМЕ/мл (95%ДИ 493,0;519,7). Уровни тестостерона, ДГЭА-с и 17-ОН ПГ у всех обследуемых не превышали норму и достоверной разницы не имели, хотя в обеих группах присутствовали девочки с синдромом поликистозных яичников, вероятно, это связано с тем, что на момент обследования они находились в стадии компенсации заболевания.

Ультразвуковое исследование органов малого таза выявило увеличение объема яичников до 11,4 см<sup>3</sup> (95%ДИ 9,8;13) у 5 (16%) девочек группы II и до 12,2 см<sup>3</sup> (95%ДИ 10,1; 14,3) у 7(26%) девочек группы I, что, вероятно, связано с формированием мультифолликулярных яичников. Длина матки в группе I составила 4,4 см (95%ДИ 3,9; 4,8) и 4,3 см (95%ДИ 4,2; 5,0) в группе II, что не имело достоверной разницы. В тоже время, средняя толщина (передне-задний размер) матки в группе I составила 2,6 см (95%ДИ 2,2;2,9) против 3,8 см (95%ДИ 3,0;4,4) в группе II ( $p=0,04$ ). Длина шейки матки группе I составила в среднем 3,6 см (95%ДИ 2,8; 4,3) против 3,1 см (95%ДИ 2,1;3,7), что также не имело достоверной разницы, но суммарная длина матки с шейкой в группе I была больше 8,0 (95%ДИ 7,6; 8,3) против 7,4 (95%ДИ 7,0;7,7) ( $p=0,22$ ). Кроме того, была выявлена корреляционная связь средней силы (0,62) между суммарной длиной матки с шейкой и наличием увеличенной длины пальцев. Таким образом, у девочек с ДСТ матка с шейкой большей длины, но меньшей толщины, что, вероятно, можно считать еще одним проявлением данной патологии.

## Выводы

1. Несмотря на то, что ПМР развивается как у девочек с ДСТ, так и без проявлений ДСТ, но степень тяжести ПМР в группе девочек с ДСТ тяжелее, при этом чаще сочетается с циститом и пиелонефритом.
2. Наиболее частыми проявлениями ДСТ у девочек, имеющих сочетанную мочеполювую патологию, являются – миопия, повышенная длина пальцев, сколиоз, гипермобильность суставов и плоскостопие.
3. У девочек из группы ДСТ преимущественно развивалась меноррагия 30,7% (95%ДИ 22,7; 38,7) ( $p=0,001$ ), а в группе девочек без ДСТ – дисменорея 32,2 (95%ДИ 24,2; 40,2) ( $p=0,02$ ). При этом частота меноррагии положительно коррелировала со сколиозом (0,62) и повышенной длиной пальцев (0,56).■

*Обоскалова Т.А. – д.м.н., профессор, зав.кафедрой акушерства и гинекологии УГМУ, Лаурентьева И.В. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии УГМУ, Росюк Е.А. – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии УГМУ, Фомина М.А. – студентка 6 курса педиатрического факультета УГМУ, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку: Лаурентьева Инна Вадимовна. E-mail: lavr6607@bk.ru т.сот. 89122837229.*

## Литература:

1. Арсентьев В.Г., Лебедев А.В., Шабалов Н.П. Результаты сопоставления фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани и данных обследования у детей // *Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием, вып. 3 / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. Москва – Тверь – Санкт-Петербург, 2013, с.19-25;*
2. Васильева И.Г., Шарков С.М., Чемоданов В.В., Формирование уро-андрологической патологии у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани//*Российский педиатрический журнал, 2012, №4, с. 25-28;*
3. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. - СПб.: Эл- би - СПб., 2009. - 704 с.
4. Кудинова Е.Г., Уварова Е.В., Момот А.П., Коморбидность сосудистых нарушений у девочек-подростков с наследственными нарушениями соединительной ткани// *Репродуктивное здоровье детей и подростков, 2014, № 3, с. 37-44;*
5. Мамбетова А.М., Жетишев Р.А., Шабалова Н.Н., Диспластические синдромы у детей с врожденными пороками развития органов моче-вой системы// *Педиатрия, 2010, том 89, № 6, с. 45-51;*
6. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект российских рекомендаций. // *Педиатрия., 2014, том 93, №5, с.20-22.*
7. Кондусова Ю.В., Крючкова А.В., Почивалов А.В. Значение выявления дисплазии соединительной ткани у девочек подростков для предотвращения нежелательных последствий во время беременности в активный репродуктивный период. // *Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием, вып. 3 / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. Москва – Тверь – Санкт-Петербург, 2013, с.381-385;*
8. Смирнова М.Ю., Строев Ю.И., Ниаури Д.А., Шлыкова А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани и их значение в акушерско-гинекологической практике (обзор литературы) // *Вестник Санкт-Петербургского Университета, 2006, №4, с. 95-105;*
9. Степанова Е.А., Колесников С.И., Нарушения менструального цикла у девочек-подростков с дисплазией соединительной ткани// *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012, №2 (84), часть 2, с. 29-53.*
10. F. Beiraghdar, Z. Rostami, Y. Panahi, B. Einollahi, M. Teimoori, Vesicourethral Reflux in Pediatrics With Hypermobility Syndrome [Электронный ресурс]// *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 2013.- Режим доступа: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3842566/;](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3842566/)*