

УДК 613.956:618.175

Г.П. Зуева, Н.В. Артымук

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК,
РОЖДЕННЫХ ЖЕНЩИНАМИ С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Росздрава (Кемерово)

Обследовано 64 девочки, рожденные женщинами с гипоталамическим синдромом. Проводилось клиническое, антропометрическое, ультразвуковое, гормональное обследование. Определены факторы риска и разработана компьютерная программа прогнозирования нарушений менструального цикла на основании комплексного изучения соматического и репродуктивного здоровья, становления менструальной функции у данной категории пациенток, которая позволяет определить риск развития нарушений менструального цикла с вероятностью 92,4 %, на независимой выборке – 76 %.

Ключевые слова: гипоталамический синдром, менструальный цикл

**PREDICTION OF MENSTRUAL FUNCTION DISTURBANCE IN GIRLS BORN
BY WOMEN WITH HYPOTHALAMIC SYNDROME**

G.P. Zuyeva, N.V. Artymuk

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo

64 girls born by women with hypothalamic syndrome were examined. Clinical, anthropometrical, ultrasonic, hormonal inspection was carried out. Risk factors are determined and the computer program of forecasting of infringements menstrual a cycle is developed on the basis of complex studying somatic and reproductive health, becoming menstrual functions at the given category of patients which allows determine risk of development of infringements menstrual a cycle with probability of 92,4 %, on independent sample – 76 %.

Key words: hypothalamic syndrome, menstrual cycle

Репродуктивное здоровье современной популяции женщин, поддерживающей основной уровень рождаемости в настоящем поколении, отличается высокой распространенностью соматичес-

кой патологии. За последние десятилетия в структуре соматических заболеваний значительно возросла частота нейроэндокринной патологии, в том числе увеличилась распространенность гипотала-

мического синдрома (ГС). Эндокринная патология матери представляет серьезную угрозу для соматического, психического и репродуктивного здоровья потомства [1, 3, 15].

Инициация развития и последующее созревание репродуктивной системы — процесс длительный и сложный. Он начинается ещё до момента рождения и проходит несколько критических этапов. Репродуктивная система — единственная система, которая начинает функционировать не с внутриутробного периода, а по достижении определенных физических и психических параметров развития девочки или определенного календарного возраста. В последующем в периоде полового созревания формируется, а затем закрепляется взрослый репродуктивный тип функционирования, который позволяет обеспечить осуществление генеративной функции. Созревание репродуктивной системы не завершается даже к концу пубертатного периода; функционирование репродуктивной системы в этот момент нестабильно и обладает повышенной чувствительностью к действию неблагоприятных факторов. В периоде полового созревания репродуктивная система высокочувствительна к неблагоприятным воздействиям, постепенно приводящим гипоталамо-гипофизарную систему к декомпенсации, особенно у девочек с врожденной неполноценностью гипоталамических структур.

Девочки, рожденные женщинами с ГС, достоверно чаще имеют патологию репродуктивной системы, чем дети от здоровых матерей, замыкая тем самым так называемый порочный круг «больная девочка — больная женщина — больная мать — больной ребенок» [8, 16]. Для оценки степени риска развития нарушений менструального цикла у девочек от матерей с ГС, дифференцированного и своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий актуальной является разработка прогностических критериев данной патологии.

Цель работы — на основании комплексного изучения соматического и репродуктивного здоровья, становления менструальной функции у девочек от матерей с гипоталамическим синдромом разработать компьютерную программу прогнозирования нарушений менструального цикла у данной категории пациенток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 64 девочки, рожденные женщинами с ГС, в возрасте 10 — 18 лет. Анализ анамнестических данных показал, что беременность и роды у их матерей характеризовались осложненным течением. Среди осложнений преобладали: гестоз — в 76,1 %, несвоевременное излитие околоплодных вод — в 20,5 % случаев. Операцией кесарево сечение родоразрешено 13,6 % женщин [1, 4]. При рождении средняя масса тела девочек от матерей с ГС составила $3456,0 \pm 525,2$ г. Макросомия при рождении регистрировалась у 16,5 % девочек, а гипотрофия — у 17,1 % девочек от матерей с ГС. В удовлетворительном состоянии роди-

лось только 25,4 % девочек, 69,2 % в состоянии асфиксии легкой степени, 5,4 % — в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени.

В структуре экстрагенитальных заболеваний преобладали: хронический тонзиллит — у 34,1 %, дискинезия желчевыводящих путей — у 11,4 %, обменная нефропатия — у 8,0 %, заболевания щитовидной железы — у 20,4 % девочек, рожденных женщинами с ГС.

Гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) диагностировался у 66 % девочек от матерей с этим заболеванием [4].

Дисгармоничное физическое развитие регистрировалось в 64,8 % случаев. Абдоминальный тип ожирения имели 53,1 % девочек.

Ускоренное половое созревание имело 50 % девочек в начале пубертатного периода, у 31,5 % девочек выявлялись нарушения последовательности формирования вторичных половых признаков.

Для девочек от матерей с ГС характерна высокая частота нарушений менструального цикла (НМЦ) в виде нарушений ритма менструаций, которые возникают, как правило, через 2 — 3 года после менархе.

Нарушения менструального цикла диагностировались (НМЦ) у 53,1 % девочек от матерей с ГС. В структуре нарушений менструального цикла преобладали: гипоменструальный синдром (26,6 %) и вторичная аменорея (7,8 %).

Для девочек от матерей с ГС характерно увеличение объема яичников и яичниково-маточного индекса (ЯМИ), наличие диффузных мелкокистозных включений в яичниках на фоне отсутствия роста доминантного фолликула. Увеличение объема яичников выявлялись в 45,3 % случаев, увеличение ЯМИ — в 23,5 % случаев. В целом, эхографические признаки синдрома поликистозных яичников регистрировались у 31 % девочек от матерей с ГС.

Клиническое обследование девочек проводилось совместно с педиатром, неврологом, эндокринологом. Всем девочкам проводилось антропометрическое исследование: измерение роста (см) и массы тела (кг), расчет ИМТ, ОТ, ОБ, расчет индекса отношения ОТ/ОБ, оценка типа ожирения, окружность грудной клетки (ОГК), измерение наружных размеров таза тазомером.

Тип распределения жировой ткани определяли по индексу отношения ОТ/ОБ. Оценка физического развития проводилась по центильным таблицам И.М. Воронцова (1984). Половое развитие оценивалось путем подсчета суммарного балла полового развития по М.В. Максимовой (1977).

Проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ) на аппарате «Аloka — 630» (Япония), работающем в реальном масштабе времени, с использованием линейного датчика с частотой 3,5 МГц. УЗИ матки и яичников проводилось у менструирующих девушек в I фазу цикла — на 5 — 6 день и во II фазу менструального цикла — на 22 — 23 день.

Гормональный статус пациенток исследовался путем определения уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гор-

мона (ФСГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е₂), кортизола (К), тестостерона (Т) в сыворотке крови на 5–6 день, уровень прогестерона (П) – на 21–22 день менструального цикла. Гормональные исследования проводились прямым конкурентным иммуноферментным методом (ИФА) с использованием стандартных тест-наборов «Алкор Био» (Россия), «Diagnostic» (USA) в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием ППП «Statistica for Windows 5.5». При разработке диагностических критериев и компьютерной программы прогноза нарушений менструальной функции у девочек, рожденных женщинами с гипоталамическим синдромом, использовали центильный метод и метод пошагового дискриминантного анализа. Для проведения прогностического скрининга с определенной степенью надежности принимается решение о принадлежности анализируемого случая к одному из вариантов (групп). Принадлежность анализируемого случая к одной из групп определяется с помощью дискриминантных функций. Дискриминантные функции представляют собой зависимость групповой переменной D_i от совокупности параметров, определяющих групповую принадлежность анализируемого случая. Для каждого уровня скрининга выбрана совокупность параметров, обеспечивающая необходимый уровень достоверности принятия решения. Принятие решения о принадлежности анализируемого случая к той или иной группе определяется вычислением D_1, D_2, D_3 , при этом максимальное значение D и определяет вариант развития или прогрессирование заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование позволило разработать систему прогнозирования развития нарушений менструальной функции у девочек от матерей с ГС.

В качестве группирующей переменной была принята переменная «НМЦ», позволяющая выделить два возможных варианта:

- НМЦ есть;
- НМЦ нет.

В результате пошагового дискриминантного анализа были отобраны наиболее значимые пара-

метры (табл. 1) в формировании НМЦ у девочек от матерей с ГС.

Из выделенных параметров, включенных в программу, наиболее значимое значение имеют **тазовое предлежание плода, хронический тонзиллит, ГСПП у девочки, осложненное течение беременности матери, паритет беременности у матери, ЧМТ.**

Этапность становления эндокринной системы у плода и новорожденного является отражением филогенеза в кратком по длительности перинатальном онтогенезе. Только в условиях физиологического течения беременности и родов эти процессы происходят согласованно. Патологические условия внутриутробной среды, если и не вызывают врожденного эндокринного заболевания, то снижают резервные возможности эндокринной системы ребенка. Эти особенности можно расценивать как конституциональные, но в периоды усиленного роста, социальной адаптации, пубертата, беременности и родов может обнаружиться явная эндокринная патология [6, 10].

Согласно исследованиям ряда авторов, при тазовом предлежании плода отмечается повышение функциональной активности нейросекреторных клеток гипоталамуса, появление дегенеративных клеток, изменений в сосудистой сети. При этом резко возрастает поступление в кровотоки окситоцина, вазопрессина, что может вызвать «гипоталамический синдром» новорожденного. При тазовом предлежании плода наблюдаются значительные цитоморфологические нарушения в нейросекреторных ядрах гипоталамуса, что может приводить к конституциональной неполноценности гипоталамических структур [14].

А.М. Монаенковым впервые были обнаружены и изучены афферентные связи небных миндалин с важнейшими подкорковыми образованиями, в частности со структурами заднего отдела подбугорной области гипоталамуса. При хроническом тонзиллите страдает щитовидная железа, чаще всего имеет место повышение гормонообразовательной функции. Имеются сведения о высокой частоте обнаружения хронического тонзиллита при ожирении, что, возможно, обусловлено поражением вентромедиальных и вентролатеральных ядер гипоталамуса. Доказано, что хронический тонзиллит оказывает неблагоприятное влияние на

Таблица 1

Итоговая таблица пошагового дискриминантного анализа развития НМЦ у девочек от матерей с ГС

№	Фактор	F-статистика исключения	P
1	Тазовое предлежание плода	19,91	0,003
2	Хронический тонзиллит	19,20	0,003
3	ГСПП у девочки	16,37	0,005
4	Рвота беременной у матери	10,46	0,014
5	Беременность по счету у матери	8,62	0,022
6	ЧМТ у девочки	6,78	0,035

формирование репродуктивной системы у девушек. Эти изменения характеризуются нарушением выработки гипофизарных гормонов, появлением маточных кровотечений, гипоменструального синдрома и аменореи. Подобные нарушения у больных хроническим тонзиллитом можно рассматривать как проявление гипоталамо-тонзиллярного синдрома [5, 13].

На фоне конституциональной неполноценности гипоталамических структур в период гормональной перестройки организма может впервые выявиться и проявиться гипоталамический синдром пубертатного периода. Пубертатный период является предрасполагающим фактором к развитию гипоталамической дисфункции. В этот период начинается созревание нейронов и аксонов гипоталамуса, происходит развитие терминальных окончаний аксонов и аборизация отростков нейронов [7]. Благодаря этому развиваются синаптические связи и облегчается передача нервных импульсов в нейросекреторные нейроны, секретирующие люлиберины, которые поступают с током крови по портальной системе в аденогипофиз [2, 3, 7]. Развитие ГСПП является одним из определяющих моментов в формировании НМЦ. Известно, что при ГСПП, особенно прогрессирующем его течении, происходит нарушение функции яичников [9, 12, 17]. Для начальных стадий патологического процесса характерна умеренная или абсолютная гиперэстрогения, по мере прогрессирования заболевания содержание эстрогенов становится умеренным или, чаще, развивается гипозэстрогения. Функциональные расстройства без соответствующего лечения нередко переходят в анатомическое поражение по

типу поликистоза яичников, что находит подтверждение в нашей работе [9, 12]. Развитие синдрома поликистозных яичников можно рассценивать как вторичный процесс, возникающий в овариальной ткани в ответ на изменения секреторной функции гипоталамо-гипофизарной области [7, 11].

С использованием пошагового дискриминантного анализа мы разработали классификационные функции (табл. 2), которые были положены в основу компьютерной программы «Prognoz NMC». Целью данной системы являлась оценка индивидуальной степени риска развития нарушений менструального цикла у девочек от матерей с ГС для дифференцированного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Компьютерная система прогнозирования включала в себя 15 факторов, совокупность которых определяет степень риска развития нарушений менструального цикла. Применение компьютерной программы «Prognoz NMC» позволило с вероятностью 96,3 % определить принадлежность анализируемого случая к группе риска развития НМЦ, с вероятностью 92,4 % – отсутствие развития НМЦ, на независимой выборке вероятность правильного прогноза составила 76 %.

Таким образом, на основании комплексного исследования состояния соматического и репродуктивного здоровья у девочек от матерей с ГС с использованием пошагового дискриминантного анализа разработана компьютерная программа «Prognoz NMC», позволяющая с высокой вероятностью прогнозировать нарушения менструального цикла у данной категории пациенток.

Таблица 2

Классификационные функции (КФ) дискриминантной модели оценки риска развития НМЦ

№	Фактор	КФ _{есть НМЦ}	КФ _{нет НМЦ}
1	Длительность ГС матери на момент наступления беременности	-0,786	-2,556
2	Хронический тонзиллит	-52,933	-20,624
3	МРИ девочки	-3,313	-1,789
4	Тазовое предлежание плода	398,459	302,084
5	ГСПП у девочки	147,383	100,968
6	Рост девочки при рождении	5,590	8,246
7	Рвота беременной у матери	-121,543	-91,814
8	Состав семьи	88,489	51,427
9	ЧМТ у девочки	46,854	24,089
10	Беременность по счету у матери	29,066	19,468
11	Возраст девочки	27,647	23,514
12	Возраст матери на момент наступления беременности	1,598	2,308
13	Объем левого яичника	-13,215	-10,037
14	Объем правого яичника	0,890	-0,343
15	Нарушение пищевого поведения	-67,610	-52,571
Константа		-635,201	-559,677

ЛИТЕРАТУРА

1. Артымук Н.В. Репродуктивное здоровье женщин с гипоталамическим синдромом. Система профилактики и реабилитации его нарушений: Дис. ... докт. мед. наук / Н.В. Артымук. — М., 2003. — 369 с.
2. Артюкова О.В. Гипоталамический синдром пубертатного периода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Артюкова. — М., 1997. — 18 с.
3. Вейн А.М. Гипоталамический синдром / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская // Врач. — 2000. — № 4. — С. 12—14.
4. Зуева Г.П. Прогнозирование и профилактика нарушений репродуктивного здоровья девочек-подростков, рожденных женщинами с гипоталамическим синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.П. Зуева. — Барнаул, 2004. — 24 с.
5. Каюшева И.В. Лечение, профилактика и прогноз пубертатно-юношеского диспитуитаризма (гипоталамического пубертатного синдрома): Метод. рекомендации / И.В. Каюшева. — Пермь, 1986. — 19 с.
6. Кобозева Н.В. Перинатальная эндокринология / Н.В. Кобозева, Ю.А. Гуркин. — Л.: Медицина, 1986. — С. 26—84.
7. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков: Рук-во для врачей / В.Ф. Коколина. — М.: МИА, 2001. — 287 с.
8. Кротин П.Н. Научное обоснование организации службы охраны репродуктивного здоровья девушек-подростков: Дис. ... докт. мед. наук / П.Н. Кротин. — СПб., 1998. — 48 с.
9. Кузнецова И.В. Роль гипоталамического синдрома периода полового созревания в патогенезе поликистозных яичников / И.В. Кузнецова, А.Н. Стрижаков // Акушерство и гинекология. — 1995. — № 2. — С. 7—10.
10. Маковецкая Г.А. Эндокринная система новорожденных детей / Г.А. Маковецкая, Л.И. Захарова // Педиатрия. — 1990. — № 7. — С. 69—74.
11. Пищулин А.А. Овариальная гиперандрогения и метаболический синдром / А.А. Попов, Е.А. Карпова // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 2 (121). — С. 93—98.
12. Сутурина Л.В. Гипоталамический синдром: основные звенья патогенеза, диагностика, патогенетическая терапия и прогноз: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л.В. Сутурина. — Иркутск, 2002. — 46 с.
13. Терещенко И.В. Эндокринные расстройства у юношей и девушек в пубертатном периоде / И.В. Терещенко. — М.: НПО Союзмединформ, 1991. — 67 с.
14. Ткаченко Л.В. Прогнозирование и реабилитация репродуктивной функции у женщин с гипоталамо-гипофизарной дисфункцией: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л.В. Ткаченко. — Казань, 2000. — 45 с.
15. Ушакова Г.А. Репродуктивный потенциал современной популяции детей и концепция его сохранения / Г.А. Ушакова // Мать и дитя в Кузбасе. — 2001. — № 2 (3). — С. 27—30.
16. Юрьев В.К. Методология оценки и состояние репродуктивного потенциала девочек и девушек / В.К. Юрьев // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2000. — № 4. — С. 3—4.
17. Flier J.S. Obesity and hypothalamus: novel peptides and pathways / J.S. Flier, E. Maratos-Flier // Cell. — 1998. — Vol. 92. — P. 437—440.
18. Slyper A.H. Childhood obesity, adipose tissue distribution, and the pediatric practitioner / A.H. Slyper // Pediatrics. — 1998. — Vol. 102 (1), N 4.