



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр детской
гематологии,
онкологии
и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева

² Научно-
образовательный
биомедицинский
кластер
«Трансляционная
медицина»
Российского
университета
дружбы народов

³ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Маточные кровотечения у подростков с дисплазией соединительной ткани

В.М. Делягин, д.м.н., проф.^{1, 2}, Н.С. Аксенова³, С.А. Румянцев, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН^{2, 3}

Адрес для переписки: Василий Михайлович Делягин, delyagin-doktor@yandex.ru

Для цитирования: Делягин В.М., Аксенова Н.С., Румянцев С.А. Маточные кровотечения у подростков с дисплазией соединительной ткани // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 41. С. 8 – 11.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-41-8-11

Цель – определить распространенность и выраженность синдрома гипермобильности суставов (СГС) у пациентов со склонностью к кровотечениям и частоту маточных кровотечений у подростков с синдромами Элерса – Данлоса и Марфана.

Материал и методы. Основную (первую) группу составили 56 подростков со склонностью к кровотечению и их матери ($n = 56$). Из этой группы были исключены пациенты с коагулопатией. Дополнительно обследованы 11 подростков с синдромом Элерса – Данлоса и 25 с синдромом Марфана. У пациентов с синдромом Марфана определены гематологические показатели: D-димеры, активность фактора Виллебранда и фактора VIII. В контрольной (второй) группе обследовано 305 подростков и 280 матерей. Дисплазию соединительной ткани (ДСТ) диагностировали по общепризнанным критериям. Математическую обработку проводили с помощью программ Excel 2003 и Statistica 6.0. При определении статистической значимости между группами использовали χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Подростки первой группы отмечали легкость образования петехий и экхимозов, рецидивирующих эпистаксиса и меноррагии. Преобладали носители ДСТ, что проявлялось гиперэластичностью кожи, стриями, характерными рубчиками, признаками долихостеномелии и гипермобильностью суставов. Во второй группе число обследованных с максимально выраженной степенью гипермобильности суставов было ниже, чем в первой, со склонностью к кровотечениям. Статистически значимыми оказались и различия в выраженности СГС при сопоставлении числа носителей данного признака между детьми и их родительницами в первой и второй группах. У подростков с синдромом Элерса – Данлоса регистрировались длительные и обильные месячные (6/11), дисменорея (6/11), нерегулярные месячные (8/11), повышение температуры тела до $37,5\text{--}38,0^\circ\text{C}$ (3/11), мигрень (3/11), полиалгический синдром (4/11), привычная рвота (2/11) и нарушение аппетита (1/11). Нередко пациентки предъявляли сочетанные жалобы. Из 25 девушек-подростков с синдромом Марфана нарушения менструального цикла зарегистрированы у 19 (болезненность, нерегулярность, обилие), повышение температуры тела до $37,4\text{--}38,0^\circ\text{C}$ (5), мигрень (1), полиалгический синдром (7). У 13 из них выявлено повышение D-димеров до $0,479 \pm 0,557$ мг/л против $0,254 \pm 0,103$ мг/л в контрольной группе ($p < 0,05$), у 6 – снижение активности фактора Виллебранда ($82,3 \pm 40,9\%$ против $111,2 \pm 43,9\%$; $p < 0,05$), у 3 – снижение активности фактора VIII – $107,3 \pm 27,9\%$ против $129,9 \pm 27,9\%$ в норме.

Заключение. Среди носителей ДСТ встречаются лица со склонностью к кровотечению и нарушению менструального цикла. Можно предположить, что геморрагические состояния при ДСТ во многом обусловлены именно сосудистым компонентом, но возможны их сочетания с иными геморрагическими состояниями. Поэтому при мено- и метроррагиях следует исключать другие нарушения.

Ключевые слова: подростки, соединительная ткань, геморрагии, меноррагии



Актуальность

Подростковый возраст – это буря и натиск (нем. *Sturm und Drang*) [1], время гормонального шторма, на фоне которого реализуются многие генетические особенности, в том числе проявляющиеся патологическими маточными кровотечениями, на которые приходится половина всех гинекологических проблем данного возраста.

Согласно классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), под патологическими маточными кровотечениями понимаются любые нарушения количества крови, регулярности, частоты и продолжительности менструаций. Значительная доля таких нарушений приходится на тяжелые маточные кровотечения [2, 3]. Их причинами могут быть нарушения гуморального или клеточного звена гемостаза [4]. Однако при дисплазии соединительной ткани (ДСТ) кровотечения возможны и без нарушения классических механизмов гемостаза [5]. Полиэтиологичность патологических маточных кровотечений требует междисциплинарного и междисциплинарного взаимодействия.

Цель – определить распространенность и выраженность синдрома гипермобильности суставов (СГС) у пациентов со склонностью к кровотечениям и частоту маточных кровотечений у подростков с синдромами Элерса – Данлоса и Марфана.

Материал и методы

Этап I. Основную (первую) группу составили 56 подростков со склонностью к кровотечению и их матери (n = 56). Из этой группы на основании результатов определения числа тромбоцитов и их морфологии, длительности кровотечения, протромбинового времени, частичного активированного тромбопластинового времени, концентрации фибриногена были предварительно исключены пациенты с коагулопатией.

Этап II. Обследованы 11 подростков с синдромом Элерса – Данлоса и 25 с синдромом Марфана. У пациентов с синдромом Марфана определены гематологические показатели: D-димеры, активность фактора Виллебранда и фактора VIII. В контрольной (второй) группе обследовано 305 подростков и 280 матерей. Дисплазию соединительной ткани диагностировали по общепризнанным критериям [6–9].

СГС диагностировали по числу признаков шкалы R. Beighton [6]: $\geq 6/9$ у детей и подростков; $\geq 5/9$ у лиц 30–50 лет; $\geq 4/9$ у лиц старше 50 лет или без указания возраста – 6 баллов из 9 возможных при массовых исследованиях, или 4 и более балла при наличии артралгий в четырех и более суставах. Выраженность гипермобильности в баллах: 1-я степень – гипермобильность < 4 баллов, 2-я – 4–5 баллов, 3-я – 6–7 баллов, 4-я степень – 8–9 баллов.

Математическую обработку проводили с помощью программ Excel 2003 и Statistica 6.0. При определении статистической значимости между группами использовали χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинически подростки первой группы отмечали легкость образования петехий и экхимозов, рецидивирующих эпистаксиса и меноррагии [10]. Мальчиков было 21 (37,5%), девочек – 35 (62,5%). Медиана возраста – 12,5 года

(10–18 лет). Во второй (контрольной) группе мальчиков насчитывалось 139 (45,6%), девочек – 166 (54,4%). Медиана возраста – 12,7 года (8–19 лет). Среди пациентов первой группы преобладали носители ДСТ, что проявлялось гиперэластичностью кожи, стриями, характерными рубчиками, признаками долихостеномелии (рис. 1), а также гипермобильностью суставов – явно и быстро определяемым признаком (рис. 2). Степень выраженности СГС у детей и их матерей представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в контрольной группе число обследованных с максимально выраженной степенью гипермобильности суставов существенно ниже, чем в основной,



Рис. 1. Признак Мардоха – симптом долихостеномелии, свойственный синдрому Марфана (способность охватить свое запястье мизинцем и большим пальцем)



Рис. 2. Выраженная гипермобильность суставов

Таблица 1. Степень выраженности СГС у детей и их матерей

Степень гипермобильности суставов в баллах и показатели статистической значимости различий	Пациенты 1-й группы (n = 56)	Матери детей 1-й группы (n = 56)	Пациенты 2-й группы* (n = 305)	Матери детей 2-й группы* (n = 280)
< 4 (1-я степень)	2 (3,6%)	29 (51,8%)	291 (95,4%)	270 (96,4%)
4–5 (2-я степень)	7 (12,5%)	12 (21,4%)	11 (3,6%)	6 (2,2%)
6–7 (3-я степень)	10 (17,8%)	5 (8,9%)	3 (1%)	4 (1,4%)
8–9 (4-я степень)	37 (66,1%)	10 (17,9%)	–	–
p 1–2	0,096	0,008**	0,000**	0,000**
p 1–3	0,021**	0,000**	0,000**	0,000**
p 1–4	0,000**	0,002**	–	–
p 2–3	0,467	0,090	0,033**	0,527
p 2–4	0,000**	0,670	–	–
p 3–4	0,000**	0,197	–	–

* Во второй группе число детей и их матерей с максимальной степенью гипермобильности суставов невелико, поэтому сопоставление не проводилось.

** Различия статистически значимы.



Таблица 2. Статистическая достоверность различий выраженности СГС

Р	Степень гипермобильности суставов			
	1-я	2-я	3-я	4-я*
Дети 1-й группы vs дети 2-й группы	0,001	0,001	0,001	–
Матери 1-й группы vs матери 2-й группы	0,001	0,001	0,001	–

* Во второй группе небольшое число носителей СГС 4-й степени не позволило провести математический анализ. Качественно определяемое различие представляется вполне убедительным.

со склонностью к кровотечению. Статистически значимы были и различия в выраженности СГС при сопоставлении числа носителей данного признака между детьми и их матерями обеих групп (табл. 2).

Таким образом, число обследованных детей и матерей обеих групп значимо различается по степени гипермобильности суставов: в первой группе преобладали лица с 2–4-й (умеренной и выраженной) степенями гипермобильности, во второй – с 1-й (минимальной) степенью (табл. 2). Следующим этапом работы стало изучение нарушений менструального цикла у подростков с синдромами Элерса – Данлоса и Марфана.

У 11 подростков с синдромом Элерса – Данлоса (возраст $M \pm m$) $16,3 \pm 2,2$ года, соответствует медиане) регистрировались длительные и обильные месячные (6), дисменорея (6), нерегулярные месячные (8), повышение температуры тела до $37,5$ – $38,0$ °C (3), мигрень (3), полиалгический синдром (4), привычная (функциональная рвота) – у 2 и нарушение аппетита – у 1 девушки-подростка. Нередко пациентки предъявляли сочетанные жалобы.

Из 25 девушек-подростков с синдромом Марфана ($15,7 \pm 3,9$ года) нарушения менструального цикла зафиксированы у 19 (болезненность, нерегулярность, обилие), повышение температуры тела до $37,4$ – $38,0$ °C (5), мигрень (1), полиалгический синдром (7). У 13 обследованных выявлено повышение D-димеров до $0,479 \pm 0,557$ мг/л против $0,254 \pm 0,103$ мг/л в контрольной группе ($p < 0,05$), у 6 – снижение активности фактора Виллебранда ($82,3 \pm 40,9\%$ против $111,2 \pm 43,9\%$; $p < 0,05$), у 3 – снижение активности фактора VIII – $107,3 \pm 27,9\%$ против $129,9 \pm 27,9\%$ в норме.

Обсуждение

Термин «гипермобильность суставов» подразумевает возможность увеличения пассивного движения одного сустава и более, что считается клинически значимым и легко выявляемым признаком генетически детерминированной ДСТ. Этот термин объединяет синдром Элерса – Данлоса, некоторые формы синдрома Марфана, собственно синдром гипермобильности суставов. ДСТ и ее клинические варианты обусловлены мутацией генов коллагена типов I, III или V, генов энзимов, определяющих посттрансля-

ционную модификацию коллагена, с нарушением белков внеклеточного матрикса, коллагена и эластина [6, 8, 9]. В публикациях, посвященных кровотечению при ДСТ, указывается на отсутствие видимых причин: нарушения функции тромбоцитов и/или факторов свертывания [11]. Геморрагии при ДСТ рассматриваются как коллагеновые сосудистые расстройства [12].

У здорового взрослого человека кровь и соединительная ткань кажутся абсолютно разграниченными. На самом деле две системы связаны, что подтверждается единым гистогенезом крови и соединительной ткани у эмбрионов. У взрослых этот механизм возрождается при воспалении. На ранних стадиях эмбрионального развития, как только появляются три герминативных листка, в мезенхиме (эмбриональная соединительная ткань) образуются очаги примитивного кроветворения. Ни экто-, ни энтодерма не имеют к ним никакого отношения. Клетки очажков дифференцируются. Периферические клетки формируют примитивный эндотелий. Клетки, оказавшиеся в середине, формируют первые клетки крови: окрашенные – примитивные эритроциты, бесцветные – примитивные лейкоциты. Первые сосуды – слепые трубочки постепенно сливаются, изгибаются, образуют сердце и сосуды [13].

Еще одно условие возникновения дисменореи – воспаление. Менструация – физиологическое воспаление, приводящее к отторжению эндометрия. Носители ДСТ склонны к развитию воспаления. Поэтому у женщин с ДСТ неконтролируемые воспаления-менструации наряду с их нарушением часто сопровождаются общим неблагоприятным состоянием, мигренью, полиалгическим синдромом, выраженными вегетативными и психологическими реакциями [14, 15]. Далее соединительная ткань через синтезируемые ею биологически активные соединения обеспечивает процесс восстановления эндометрия [16]. Логично предположить, что патологическая соединительная ткань при ее дисплазии не способна обеспечить естественный процесс менструации.

Заключение

По нашим данным, среди носителей ДСТ встречаются лица со склонностью к кровотечению. Значительная доля людей с выраженной степенью гипермобильности позволяет говорить о превалировании синдрома Элерса – Данлоса среди пациентов с трудно классифицируемым геморрагическим синдромом. Это подтверждается нашими наблюдениями за пациентками с синдромами Марфана и Элерса – Данлоса.

Можно предположить, что геморрагические состояния при ДСТ во многом обусловлены именно сосудистым компонентом, но возможны их сочетания с иными геморрагическими состояниями. Поэтому при мено- и метроррагиях следует исключать другие нарушения. ❀

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Gête И.В., Гердер И.Г. О немецком характере и искусстве. 1773.
2. Elmaoğulları S., Aycan Z. Abnormal uterine bleeding in adolescents // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2018. Vol. 10. № 3. P. 191–197.
3. Zia A., Jain Sh., Kouides P. et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort // Haematologica. 2020. Vol. 105. № 7. P. 1969–1976.



4. Malfait F, DePaepe A. Bleeding in the heritable connective tissue disorders: Mechanisms, diagnosis and treatment // Blood Reviews. 2009. Vol. 23. № 5. P. 191–197.
5. Moyer G., Huguelet P., Trapane P. Hypermobility syndromes in heavy menstrual bleeding // L. Srivaths (Ed.). Hematology in the adolescent female. Springer, 2020. P. 89–98.
6. Beighton P., Grahame R., Bird H. (Eds). Hypermobility of joint. 4th Ed. Berlin: Springer, 2012.
7. Ehlers-Danlos syndromes (clinical overview). Eksevier point of care. 2021 // www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-c1f7f4b9-77c7-46e4-b1b1-8701309084b9.
8. Royce P., Steinmann B. (Ed.) Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic and medical aspects. Willi-Liss. 2nd Ed. 2002.
9. Burling F., Callear R., Campbell-Stokes P. et al. Hypermobility and Ehlers-Danlos syndromes (EDS) – New Zealand Guideline. 2019. Includes Generalised Joint Hypermobility (GJH) and Hypermobility Spectrum Disorders (HSD) 2019. Version 1. P. 1–24 // raredisorders.org.nz/assets/2eebb4f99e/NZ-EDS-Guideline-V1-2019.pdf.
10. Делягин В.М., Аксенова Н.С., Петренко Т.Н., Румянцев С.А. Геморрагический синдром при дисплазии соединительной ткани // Лечение и профилактика. 2021. Т. 11. № 1. С. 27–32.
11. Sanches-Raya J., Altisent C., Martorell M. et al. Patients with bleeding of unknown cause and joint hypermobility: clinical assessment and genetic screening // Ann. Phys. Rehabil. Med. 2018. Vol. 61. Suppl. P. e389–e390.
12. Zerra P., Briones M. Vascular bleeding disorders // Ch. Hiller, M. Gil (Eds.) Transfusion medicine and hemostasis. 3rd Ed. 2019. P. 719–722.
13. Carlson B. Formation of germ layers and early derivatives // P. Kantaputra (Contributer), B. Carlson (Ed.) Human embryology and developmental biology. 6th Ed. 2019. P. 71–86.e2
14. Chodankar R., Critchley H. Biomarkers in abnormal uterine bleeding // Biol. Rep. 2019. Vol. 101. № 6. P. 1155–1166.
15. Barcikowska Z., Rajkowska-Labon El., Czybowska M. et al. Inflammatory markers in dysmenorrhea and therapeutic options // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020. Vol. 17. № 4. P. 1191.
16. Maybin J., Barcroft J., Thiruchelvam U. et al. The presence and regulation of connective tissue growth factor in the human endometrium // Hum. Rep. 2012. Vol. 27. № 4. P. 1112–1121.

Uterine Bleeding in Adolescents with Heritable Connective Tissue Disorders

V.M. Delyagin, PhD, Prof.^{1,2}, N.S. Aksyonova³, S.A. Romyantsev, PhD, Prof., RASci Corr. Mem.^{2,3}

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

² Scientific and Educational Biomedical Cluster 'Translational Medicine' of People's Friendship University of Russia

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Vasily M. Delyagin, delyagin-doktor@yandex.ru

Purpose – to determine the prevalence and severity of joint hypermobility syndrome (SGS) in patients with a tendency to bleeding and the frequency of uterine bleeding in adolescents with Ehlers – Danlos and Marfan syndromes.

Material and methods. The main group (1 gr.) consisted of 56 adolescents with a tendency to bleeding and their mothers (n = 56). Patients with coagulopathies were excluded from this group. Additionally, 11 adolescents with Ehlers – Danlos syndrome and 25 with Marfan syndrome were examined. In patients with Marfan syndrome, hematological parameters were determined: D-dimers, von Willebrand factor and factor VIII activity. As a control group (2 gr.), 305 adolescents and 380 of their mothers were examined. Connective tissue disorders (CTD) was diagnosed according to generally accepted criteria. Mathematical processing was performed using the Excel 2003 and Statistica 6.0 programs. When determining statistical significance between groups, Pearson's chi-square was used. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. Children 1 gr. noted the ease of formation of petechiae and ecchymosis, recurrent epistaxis and menorrhagia. CTD carriers prevailed, which was manifested by skin hyperelasticity, stretch marks, characteristic scars, signs of dolichostenomelia and joint hypermobility. In gr. 2, the number of patients with the most pronounced degree of joint hypermobility was lower than in group 1, with a tendency to bleeding. Differences in the severity of GHS were also statistically significant when comparing the number of carriers of this trait between children and their parents of groups 1 and 2. In adolescents with Ehlers – Danlos syndrome, long and heavy periods (6/11), dysmenorrhea (6/11), irregular periods (8/11), an increase in body temperature to 37.5– 38.0 °C (3/11), migraine (3/11), polyalgic syndrome (4/11), habitual vomiting (2/11) and impaired appetite (1/11). Often the patients presented with concomitant complaints. Of 25 adolescent girls with Marfan syndrome, menstrual irregularities were noted in 19 (soreness, irregularity, abundance), an increase in body temperature to 37.4–38.0 °C (5), migraine (1), polyalgic syndrome (7). Thirteen of them showed an increase in D-dimers up to 0.479 ± 0.557 vs. 0.254 ± 0.103 mg/L in the control group ($p < 0.05$), 6 had a decrease in von Willebrand factor activity ($82.3 \pm 40.9\%$ vs. $111.2 \pm 43.9\%$, $p < 0.05$), in 3 – a decrease in the activity of factor VIII $107.3 \pm 27.9\%$ vs $129.9 \pm 27.9\%$ in healthy.

Conclusion. Among the carriers of CTD, people with a tendency to bleeding and menstrual irregularities are concentrated. It can be assumed that hemorrhagic conditions in DST are largely due to the vascular component, but their combinations with other hemorrhagic conditions are possible. Therefore, with meno- and metrorrhagia, other violations should be excluded.

Key words: adolescents, connective tissue, hemorrhage, menorrhagia