



Ю.Ю. Чеботарева

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ФОРМИРУЮЩИХСЯ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии № 2
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru*

Цель: изучение клинических особенностей при синдроме формирующихся поликистозных яичников (СФПКЯ)

Материалы и методы: проведено обследование 364 пациенток в возрасте от 12 до 18 лет с СФПКЯ. Контрольную группу составили 364 здоровых девушек аналогичного возраста с отсутствием признаков гиперандрогении. Методы исследования включали сбор жалоб и анамнестических данных, общеклиническое и специализированное гинекологическое обследование, биологическое моделирование СФПКЯ.

Результаты: установлено, что у большинства пациенток с СФПКЯ имеются вегетато-гормональные расстройства и нарушение синтеза катехоламинов.

Заключение: пациентки с СФПКЯ являются группой риска по развитию первичного бесплодия, сердечно-сосудистой и онкологической патологии и нуждаются в проведении своевременных диспансерных мероприятий, направленных на раннюю диагностику и своевременное лечение, включающее комплексную коррекцию вегето-гормонального статуса.

Ключевые слова: синдром формирующихся поликистозных яичников, гормональный, вегетативный статус, подростки.

J.J. Chebotareva

THE CLINICAL PARTICULARITIES IN FORMING OF POLICYSTIC OVARY SYNDROME

*Rostov State Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology № 2
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.
E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru*

Purpose: Clinical particularities and conditions of the vegetative nervous system from the patients with forming polycystic ovary syndrome were studied.

Materials and Methods: 364 patients aged 16-18 years old with forming polycystic ovary syndrome were examined. The control group included 364 practically healthy girls of the similar age with normal physical and sexual development. Methods of investigation included patient complaints and anamnestic data acquisition, clinical and gynecology survey, biological modeling of forming polycystic ovary syndrome.

Results: It was determined that the patients with forming polycystic ovary syndrome had different breaches of vegetative and hormonal status and the exchange of catecholamine.

Summary: Patients with forming polycystic ovary syndrome are in the high-risk group of the development of primary infertility, cardiovascular and oncologic pathology. They need carrying out timely dispensary actions directed on early diagnostics and timely treatment, including complex correction of the vegeto-hormonal status.

Keywords: forming polycystic ovary syndrome, vegetative and hormonal status, adolescent.



Введение

Гинекологические заболевания в периоде полового созревания протекают иначе, чем у взрослых, при этом встречается ряд патологических состояний, которые фертильным женщинам не свойственны [1]. Нередко овариальная патология, начинаясь функциональными расстройствами в пубертате, при неадекватной врачебной тактике переходит в тяжелые морфологические изменения, трактуемые как синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Поэтому в периоде становления менструальной функции целесообразно использовать термин синдром формирующихся поликистозных яичников (СФПКЯ), так как он отражает функциональную незрелость репродуктивных структур [2,3]. Актуальность данного исследования связана с высокой распространенностью СПКЯ у девочек-подростков, патогенез остаётся предметом научных дискуссий, нет эффективной профилактики, а подбор лечения сложен даже для высококвалифицированных гинекологов и эндокринологов [4,5,6]. Остаются неизученными проблемы вегетогормональных взаимосвязей при СФПКЯ, лежащие в основе создания патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения данной патологии у девочек-подростков.

Цель исследования: изучение клинических особенностей формирования поликистозных яичников и разработки системы ранней диагностики, комплексной коррекции, реабилитации и профилактики данной патологии в периоде полового созревания.

Материалы и методы

Обследовано 728 девушек-подростков в возрасте от 12 до 18 лет. Из них – 364 пациентки с синдромом формирующихся поликистозных яичников (основная группа) и 364 практически здоровых девочки аналогичного возраста с отсутствием гиперандрогенных симптомов (контрольная группа). В эксперименте использовано 55 половозрелых самок крыс линии Vistar в возрасте 30 дней с массой 30-50 грамм и отсутствием регулярных эстральных 4-х дневных циклов.

Критерии включения в работу основаны на данных Роттердамского консенсуса, где СПКЯ представляет собой синдром овариальной дисфункции (нерегулярные месячные, ановуляция), к специфическим проявлениям которой относятся не только гиперандрогения, но и «поликистозная» морфология яичников по данным ультразвукового исследования. Утверждено, что диагноз СПКЯ допустимо выставлять не только при классическом течении (полная триада признаков), но и при наличии одного из трех неполных (неклассических) клинико-экспериментальных дуэтов [7]. У пациенток основной группы были исключены врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром Кушинга, андрогенпродуцирующие опухоли яичников, дисфункция щитовидной железы, первичное центральное или периферическое поражение яичников.

В соответствии диагностическими критериями в основной группе (364 девушки, 100%) были выделены следующие подгруппы:

- подгруппа 1: у пациенток отмечалась менструальная дисфункция, ультразвуковые признаки ПКЯ, отсутствовали клинические признаки гиперандрогении (ГА) – 94 (25,8%);

- подгруппа 2: отмечалась менструальная дисфункция, клинические признаки ГА, но отсутствовали ультразвуковые признаки ПКЯ – 109 (29,95%);

- подгруппа 3: отсутствовала менструальная дисфункция, имелись клинические признаки ГА и ультразвуковые признаки ПКЯ – 85 (23,4%);

- подгруппа 4: отмечалась менструальная дисфункция, клинические признаки ГА, ультразвуковые признаки ПКЯ – 76 (20,9%).

Методы исследования включали сбор жалоб и анамнестических данных; общеклиническое и специализированное гинекологическое обследование; оценку полового развития по половой формуле и стадиям полового развития; тесты функциональной диагностики; иммуноферментный анализ гормонов и катехоламинов в сыворотке периферической крови; эхографическое обследование матки и яичников; кардиоинтервалографию; оценку психоэмоционального статуса; биологическое моделирование СФПКЯ с последующим изучением морфологических изменений в ткани яичников и матки (гистологический анализ). Электропунктура проводилась с использованием электростимулятора ЧЭНС-02-«Скэнар». Статистическая обработка результатов исследования проведена общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты

В результате исследования выявлено, что большинство пациенток основной группы (76,6%) обращались к гинекологу по поводу нарушения становления менструального цикла, 40,1% жаловались на проблемную кожу (аспе vulgaris, себорея), 32,1% - на избыточный вес, 20,3% - на повышенный рост волос на груди, передней линии живота, лице. С длительностью заболевания от 3 до 5 лет было 67,0% больных. У большинства пациенток отмечалсяотягощенный психосоциальный анамнез – высокий процент психотравмирующих ситуаций, аудиовизуальных перегрузок, учебная перегруженность. Наследственный анамнез показал, что практически все близкие родственницы пациенток с СФПКЯ были соматически ослаблены, имели гинекологическую патологию и признаки гиперандрогенного синдрома. Особенности антенатального и перинатального анамнеза в основной группе были связаны с частыми осложнениями в виде позднего гестоза угрозы прерывания беременности, что могло явиться первичным повреждающим фактором репродуктивной системы уже в ante- и перинатальном периоде развития. Переход на раннее искусственное вскармливание также мог вызвать ряд метаболических проблем в синтезе половых стероидов. Детские инфекции и простудные заболевания в основной группе отмечались достоверно чаще ($p < 0,01$), чем в контрольной, а 63% пациенток основной группы имели экстрагенитальную патологию.

Нарушения полового развития выявлены у 64% пациенток основной группы: в подгруппах 2 и 4 – умеренное отставание полового развития в виде *позднего телархе*, *позднего менархе*, в подгруппах 1 и 3 – признаки умеренного опережения полового развития в виде *преждевременного*, *раннего телархе* и *раннего менархе*. В подгруппах 2 и 4 нередко отмечалось дисгармоничное половое развитие, при этом на фоне раннего пубархе имело место позднее телархе и менархе (*неправильный пубертат*).

Признаки СФПКЯ у 76,6% пациенток манифестировали нарушением становления менструального цикла с ме-



нархе. Гирсутизм при СФПКЯ встречался в 20,3% случаев. Как правило, это пограничные варианты гирсутного числа от 8 до 12 баллов. Распространенность избытка массы тела составила 32,1%, но при этом нередко отмечался абдоминальный тип распределения жировой клетчатки. У 40,1% пациенток имелись гиперандрогенные дермопатии.

Эхографическая картина яичников при СФПКЯ характеризовалась увеличением объема яичников, наличием мелких кистозных образований (количеством до 8-9 на яичник, диаметром от 3 до 6 мм), расположенных преимущественно диффузно по отношению к строме, отсутствием утолщения капсулы яичников и развития доминантного фолликула при динамическом ультразвуковом контроле за состоянием яичников. Диаметр кистозных образований в подгруппе 4 был достоверно меньше, чем в подгруппах 1 и 3. Полученные данные свидетельствуют о том, что в подгруппе 4 задержка роста фолликула происходит уже на ранних стадиях развития. В то время как в подгруппах 1 и 3 чаще имеет место атрезия селективных фолликулов.

При анализе функционального состояния репродуктивной системы выявлено, что в основной группе имелась тенденция к снижению ФСГ при повышении уровня ЛГ. Тестостерон вырабатывался у девочек основной группы в достоверно большем количестве ($p < 0,05$), чем у здоровых. Отмечалась гипопрогестеронемия. В подгруппах 1 и 3 выявлена тенденция к повышению, а в подгруппах 2 и 4 – к снижению уровня эстрадиола (в пределах возрастной нормы) по отношению к контрольной группе. Кроме того, у пациенток отмечалось повышение уровня кортизола, что свидетельствовало о напряжении адаптации.

При исследовании вегетативной регуляции в основной группе выявлен выраженный вегетативный дисбаланс. Высокие величины индекса напряжения в подгруппах 1 и 3 указывали на развитие в организме выраженного напряжения регуляторных систем при доминировании симпатического влияния ВНС. В подгруппах 2 и 4 имелась достоверная тенденция к преобладанию вагусно-холинергических влияний на деятельность сердца, что свидетельствовало об отчетливом усилении влияния парасимпатического отдела ВНС. У большинства пациенток подгрупп 1 и 3 отмечался исходный вегетативный тонус – симпатикотония, при этом в подгруппах 2 и 4 отчетливо превалировала ваготония. Нарушения вегетативной реактивности в основной группе встречались чаще по гиперсимпатическому типу, что указывает на срыв адаптационно-компенсаторных механизмов регуляции работы сердца, увеличение симпатико-адренергических воздействий и централизация управления сердечным ритмом. Все вышеизложенное свидетельствует, что СФПКЯ сопровождается серьезными вегетативными расстройствами, что, возможно, играет роль в развитии СПКЯ.

У большинства пациенток суммарная оценка в баллах соматической и психической тревоги была гораздо выше, чем у девушек контрольной группы.

При сопоставлении изменений содержания катехоламинов в подгруппах установлен различный характер активации симпатоадреналовой системы. Уровень адреналина в подгруппах 2 и 4 был достоверно выше, чем в контрольной группе. При определении норадреналина в обследуемых группах выявлена тенденция к повышению уровня в подгруппах 1 и 3 и снижению показателя в подгруппах 2 и 4 по сравнению с контрольной группой. Можно отметить, что при формировании ПКЯ у

девочек-подростков имеются выраженные нарушения симпатоадреналовой регуляции. Это свидетельствует о неполноценности и разноплановости регуляции симпато-адреналовой системы.

Коррекция СФПКЯ у девочек-подростков включала элементы медикаментозной (витамины, фитопрепараты, адаптогены, комбинированные эстроген-гестагенные препараты с антиандрогенным компонентом) и безлекарственной терапии (рефлексотерапии).

Среди методов вегетативной коррекции мы использовали рефлексотерапию путем электропунктуры. Была разработана рецептура. Лечение состояло из II курсов. I курс электропунктуры был направлен на стабилизацию вегетативного фона и усиление адаптационных возможностей организма девочки. II курс коррекции основывался на методе циклической рефлексотерапии. Лечение осуществлялось в 2 этапа с учетом преобладания парасимпатического влияния ВНС в фолликулиновую фазу цикла и повышения тонуса симпатического отдела в прогестиновой фазе менструального цикла. В результате проведенного исследования было доказано, что наиболее эффективным методом коррекции СФПКЯ является электропунктура, которая восстанавливает правильное функционирование ВНС, нормализует гормональный статус, показатели катехоламинов, способствуя формированию овуляторных циклов. Под действием данного лечения улучшается структурная морфология яичников (по данным ультразвукового исследования). Улучшается соматическое здоровье пациенток.

Выявленные при клиническом исследовании характерные для каждой обследуемой подгруппы пациентов с СФПКЯ вегето-гормональные расстройства и нарушения секреции катехоламинов позволили нам разработать экспериментальную часть работы.

Для воспроизведения ПКЯ были использованы три рабочие модели.

I модель – моделирование с помощью нанесения на кожу передней брюшной стенки неполовозрелым самкам крыс препаратов эстрогенной направленности (17 β -эстрадиол) – изолированное – нанесение 3 мг 17 β -эстрадиола однократно (данная модель соответствовала развитию ПКЯ в подгруппе 1) и в сочетании с применением стрессорного фактора – нанесение 1,5 мг 17 β -эстрадиола + ежедневно стресс (данная модель соответствовала развитию ПКЯ в подгруппе 3).

II модель – моделирование ПКЯ с помощью применения препаратов андрогенной направленности (5% раствор тестостерона пропионата). Модель соответствовала репродуктивным нарушениям в подгруппе 4.

III модель – моделирование ПКЯ с помощью применения фитоаналогов дофамина (*Agnus castus* – прутняк). Данная модель соответствовала развитию ПКЯ в подгруппе 2.

По достижении крысами половой зрелости (вес более 115 г и возраст 120 дней) проводился забой и забор яичников, матки для гистологического анализа.

В результате проведенного исследования в контрольной группе у 20 (100%) крыс яичники не были увеличены, на разрезе большую часть яичника занимали полностью сформированные желтые тела и фолликулы различной стадии зрелости.

В отличие от контрольной группы животных, в основной группе у 35 (87,5%) крыс при гистологическом исследовании выявлены характерные для ПКЯ морфологические изменения в яичниках.



В результате изолированного введения 17β -эстрадиола яичники были увеличены в размерах, бугристые, на разрезе большую часть яичника занимали гладкостенные кисты. При гистологическом исследовании отмечались зрелые фолликулы с явлениями атрезии, вокруг которых определялось развитие соединительно-тканых прослоек. Выявлялась пролиферация и гиперплазия текалютеиновых клеток.

При применении небольших доз 17β -эстрадиола в сочетании с применением стрессорного фактора яичники были увеличены в размерах, бугристые, на разрезе определялись множественные мелкие гладкостенные кисты. При гистологическом исследовании выявлена множественная атрезия фолликулов различной степени зрелости, при этом отмечалась деструктуризация мембраны фолликула, лизис яйцеклетки, появление фрагментов клеточной оболочки в полости фолликула и пикнотических ядер в фолликулярном эпителии. Вокруг атретичных фолликулов имела гипертрофия соединительно-тканых прослоек, резко выраженная пролиферация и гиперплазия текалютеиновых клеток. Желтых тел не обнаружено. Эндометрий соответствовал пролиферативной фазе (проэструс).

Использование небольших доз 17β -эстрадиола в сочетании с применением стрессорного фактора позволяет более эффективно воспроизвести ПКЯ, так как учитывается время манифестации СПКЯ (период полового созревания), мультифакторность данной патологии и воздействие препарата, содержащего 17β -эстрадиол. Механизм формирования ПКЯ при данном моделировании может быть представлен следующим образом. При трансдермальном введении 17β -эстрадиола самкам неполовозрелых крыс происходит увеличение выработки ФСГ по принципу положительной обратной связи, что индуцирует рост и развитие фолликулов, вплоть до преовуляторной стадии, затем высокий уровень эстрогенизации по принципу отрицательной обратной связи вызывает падение уровня ФСГ и увеличение уровня ЛГ. С повышением уровня ЛГ связана гиперпродукция в тека-ткани андрогенных стероидов. Повышенный уровень андрогенов вызывает атрезия фолликулов, что приводит к постепенной элиминации эстроген-синтезирующих гранулезных клеток, которые замещаются андроген-продуцирующей тканью (тека-клетки, строма). Развитие данного «порочного круга» в подростковом возрасте замыкается формированием поликистозных яичников. Применение стрессорного фактора позволяет моделировать ПКЯ в условиях, приближенных к реальным, так как в настоящее время девочки-подростки часто испытывают на себе психоэмоциональные и физические перегрузки, являющиеся дополнительным стрессорным фактором, способствующим развитию СПКЯ. В отличие от данной модели, изолированное нанесение 3 мг 17β -эстрадиола самкам неполовозрелых крыс вызывало у крыс формирование ПКЯ на фоне развития множественной атрезии зрелых фолликулов (от селективных до преобладающих).

II модель – при макроскопическом исследовании яичники были увеличены, имели преимущественно вытянутую форму, на разрезе в кортикальном слое – множественные точечные полости. При гистологическом исследовании желтые тела не были обнаружены. Имелось большое число фолликулов с явлениями атрезии. Деструктивные изменения обнаруживались как в примордиальных, так и в созревающих фолликулах. Явления

апоптоза охватывали как ооцит, так и фолликулярный эпителий. Вокруг атретичных фолликулов выявлялись прослойки коллагеновых волокон с формированием множественных кист. Отмечался фиброз стромы. Текалютеиновые клетки интерстиция плохо верифицировались. Эндометрий был атрофичный. Механизм формирования ПКЯ во II модели (аналогия с подгруппой 4) может быть представлен следующим образом. Гиперандрогения, вызванная парентеральным введением тестостерона неполовозрелым самкам крыс, приводит к тому, что андрогены, которые вырабатываются в недоминантных фолликулах, превращаются в более сильные 5α -редуцированные андрогены, которые не могут быть преобразованы в эстрогены и подавляют ароматозную активность. Увеличение локальной концентрации андрогенов выше критического уровня способствует атрезии фолликулов с тяжелыми деструктивными изменениями как в созревающих, так и примордиальных структурах, причем явления апоптоза охватывают как ооцит, так и фолликулярный эпителий. На этом фоне формируется поликистоз яичников.

III модель – макроскопически яичники были уменьшены в размерах, плотные, на разрезе обнаружены множественные точечные кисты, расположенные, преимущественно, в корковом слое. При гистологическом исследовании ткань яичника была представлена множественными фолликулами с явлениями атрезии, вокруг которых имелись массивные соединительнотканые прослойки, отмечалась гиперплазия текалютеиновых клеток интерстиция. Желтые тела не обнаруживались.

Пероральное введение самкам крыс-подростков препарата, содержащего фитоаналог дофамина (предшественник адреналина) (III модель), вызывало формирование поликистозных яичников на фоне множественной фолликулярной атрезии незрелых фолликулов. Данный метод моделирования поликистозных яичников также учитывает характерное время дебюта СПКЯ (период полового созревания). Повышение уровня дофамина приводит к снижению уровня пролактина, играющего одну из ведущих ролей в формировании овуляторных циклов у девочек-подростков. Закономерно происходит снижение уровня эстрадиола, ФСГ и повышение ЛГ, приводящее к фолликулярной атрезии и выработке высокого уровня тестостерона.

Обсуждение

Проведенные эксперименты показали, что нарушения гормональной регуляции могут приводить к формированию. Сформулирована новая концепция формирования синдрома поликистозных яичников, развивающегося при нарушении адаптации, включая вегето-гормональный дисбаланс на фоне воздействия неспецифических стрессорных факторов.

Мы предлагаем следующую схему развития СПКЯ: неспецифические стрессорные воздействия (психоэмоциональные и физические нагрузки разной природы – психические и физические перегрузки в школе, акклиматизация, нарушение режима питания, частые простудные заболевания, детские инфекции и т.д.) приводят к формированию низких уровней реактивности организма, при этом страдает как репродуктивное, так и соматическое здоровье девочки. В начале развития патологии гормональная функция яичников усиливается (гиперэстрогения). Избыточная секреция эстрогенов приводит к появлению



дисфункции выработки гонадотропинов (угнетению еще неустойчивого, несформированного цирхорального ритма пульсации РГ ЛГ) - снижение ФСГ и повышению ЛГ, а затем, на фоне перехода острого стресса в хронический, к дисфункции яичников и повышению уровня тестостерона. Под влиянием этого в яичниках фолликулы развиваются до стадии среднеполостных, графовы пузырьки (большие полостные фолликулы) не образуются, желтые тела отсутствуют. Данное состояние характерно для СФПКЯ. Интенсивная атрезия фолликулов приводит к повышению размеров яичника, утолщению их капсулы, наблюдаются резко выраженная гиперплазия и лютеинизация клеток theca interna. Затем развивается инсулинорезистентность, снижается толерантность к глюкозе, повышается накопление жира, усиление липолиза и повышение уровня жирных кислот, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия. Функциональные изменения переходят в структурные. Формируется СПКЯ.

Выводы

1. Развитие синдрома поликистозных яичников у девочек сопряжено с периодом полового созревания, поэтому в практике детского гинеколога наиболее целесообразно использовать термин – синдром формирующихся поликистозных яичников.
2. Основными клиническими признаками СФПКЯ являются нарушение темпов и последовательности поло-

вого развития (71,7%), нарушение становления менструального цикла с момента менархе (76,6%), пограничные варианты гирсутизма (26,5%), избыточная масса тела (32,1%) и гиперандрогенные дерматиты (40,1%).

3. Эхографическая картина яичников при СФПКЯ характеризуется увеличением объема яичников, наличием мелких кистозных образований, расположенных преимущественно диффузно по отношению к строме, отсутствием утолщения капсулы яичников. В 29,95% случаев отмечается нормальная эхоструктура яичников.

4. При СФПКЯ имеются выраженные гормональные нарушения (повышение уровня ЛГ при снижении ФСГ, повышение Те при низком Рг), лежащие в основе формирования хронической ановуляции. Проведенные нами эксперименты показали важную роль нарушения гормональной регуляции в патогенезе развития СПКЯ.

5. Формирование ПКЯ сопровождаются серьезными вегетативными расстройствами и нарушением симпатoadrenalовой регуляции.

6. В основе профилактики СФПКЯ лежит раннее выявление групп риска и комплексное оздоровление данных пациенток, направленное на повышение адаптационно-компенсаторных возможностей организма и восстановление правильного вегето-гормонального баланса. Это достигается комплексной вегетокоррекцией, как безмедикаментозной (РТ), так и с применением лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В., Богданова Е.А. Оперативная гинекология детей и подростков. – М.: ЭликсКом, 2004.-208 с.
2. Уварова Е.В. Возможности применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме при лечении СПКЯ // Проблемы репродукции – 2006. - №4.- С.73-75.
3. Уварова Е.В. Современные способы коррекции гиперандрогении у девочек-подростков //Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. - 2009. - С. 4.
4. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Кушлинский Н.Е. Синдром поликистозных яичников. - М.: ООО « Медицинское информационное агентство», 2004. – 192 с.
5. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. – М.: МЕДпрессинформ, 2005.- 208 с.
6. Stener-Victorin E., Lundeberg T., Waldenström U. et al. Effects of Electro-Acupuncture on Nerve Growth Factor and Ovarian Morphology in Rats with Experimentally Induced polycystic ovaries // Biol Reprod. - November 2000. - №63(5). – P. 1497-1503.
7. Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников: Международный диагностический консенсус (2003 г.) и современная идеология терапии //Consilium medicum. – 2004. - Т.6, №9.

ПОСТУПИЛА: 25.11.2010