

На правах рукописи

ЧЕБОТАРЕВА ЮЛИЯ ЮРЬЕВНА

***МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ
ЯИЧНИКОВ В ПЕРИОДЕ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ
ТЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ***

14.00.01 – акушерство и гинекология
14.00.16 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Ростов-на-Дону
2009

Работа выполнена в ГОУВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Юровская Валентина Петровна;

доктор медицинских наук, профессор,

Заслуженный работник Высшей школы России

Овсянников Виктор Григорьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Буштырева Ирина Олеговна;

доктор медицинских наук, в.н.с.

Андреева Вера Олеговна;

доктор медицинских наук, профессор,

Заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ

Кожин Александр Алексеевич.

Ведущая организация: ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет

Защита состоится «___» _____ 2009 года в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.082.05 при ГОУ ВПО Ростовском государственном медицинском университете (344022 г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан «___» _____ 2009 года

Ученый секретарь диссертационного совета, доцент

В.А.Шовкун

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Учитывая незавершенность развития репродуктивной системы, гинекологические заболевания у девочек протекают иначе, чем у взрослых, кроме того, встречается ряд патологических состояний, которые взрослым женщинам не свойственны (Л.В. Адамян, Е.А. Богданова, 2004). Не редко, овариальная патология, начинаясь функциональными расстройствами в пубертате, при неадекватной врачебной тактике переходит в тяжелые морфологические изменения, трактуемые как синдром поликистозных яичников (СПКЯ). В этой связи все острее встают вопросы ранней диагностики, клиники, лечения и профилактики развития СПКЯ в периоде полового созревания. Актуальность исследований по этой проблеме диктуется высокой распространенностью СПКЯ у девочек-подростков (Е.В. Уварова, 2006; Д.Е. Шилин, 2007). Однако в периоде полового созревания наиболее целесообразно использовать термин - синдром формирующихся поликистозных яичников (СФПКЯ), так как он отражает функциональную незрелость репродуктивных структур (А.А. Пищулин и соавт., 1999; Е.А. Богданова, 2000; Е.В. Уварова, 2006; Д.Е. Шилин, 2007).

Механизмы, лежащие в основе формирования СПКЯ, недостаточно изучены и дискутабельны, что свидетельствует о мультифакторной этиологии и отсутствии единого взгляда на данную патологию, очень сложную для диагностики и лечения (А.Р. Манукян, 1992; С.И. Малявская, 1995; А.А. Пищулин и соавт., 1999; И.Б. Манухин и соавт., 2004; Т.А. Назаренко, 2005; Е.А. Уварова, 2006; Coney P.J., 1984; Dale P.O. et al., 1994; Mihashi N., Kuwahara Y., 1995; Lobo R. et al., 1995; Barnes R. V. et al., 1998; Stener-Victorin E., Lundeberg T. et al., 2000). В решении проблемы патогенеза СПКЯ важное место занимает биологическое моделирование, при этом общность физиологических процессов регуляции половой системы у человека и крыс позволяет использовать данных животных для изучения механизмов развития поликистоза яичников (ПКЯ) (В.Н. Серов, А.А. Кожин, В.П. Прилепская, 1998).

Различные методы лечения СПКЯ могут быть также изучены на биологических моделях (В.Н. Серов, 2004; Fei Sun, Jin Yu, 2000; Lakhani K. et al., 2006). Создание модели СФПКЯ чрезвычайно актуально, поскольку позволяет не только подробнее изучить патогенез данной патологии, но и разработать современные эффективные методы профилактики и лечения.

СПКЯ манифестирует в конце препубертного и в пубертатном периодах (Богданова Е.А., 2000; И.Б. Манухин и соавт., 2004; Е.В. Уварова, 2006). Первые клинические симптомы гиперандрогении (ГА) отмечаются в пубертате, однако повышение андрогенов является вторичным по отношению к состоянию незрелости репродуктивной системы и обычно становится обратимым с началом регулярной овуляции. С другой стороны, для девушек-подростков после наступления менархе характерны частые случаи нерегулярности менструальных циклов и отсутствие овуляции, нередко связанные с

клиническими признаками ГА, включая гирсутизм и акне. При этом состояние устойчивой ГА создает предпосылки к раннему формированию СПКЯ (Е.В. Уварова, 2008). Поэтому, изучение СФПКЯ чрезвычайно важно и может явиться не только ключом к пониманию проблемы патогенеза СПКЯ, но и стадий развития синдрома.

Половое созревание является периодом риска развития СПКЯ, так как характеризуется физиологическим подъемом надпочечниковых андрогенов, неустойчивостью цирхорального ритма гонадотропинов, гипопрогестеронемией, гиперинсулинемией, частой ановуляцией (О.В. Григорян, М.Б. Анциферов, 2000; Ю.А. Гуркин, 2000; В.Ф. Коколина, 2001; Ehrmann D.A., Barnes R.B. et al., 1999; Moghetti P., Castello R. et al., 2000; Buchanan T.A., Xiang A.H. et al., 2002; Knowler W.C., Barrett-Connor E. et al., 2002; Bloomgarden Z.T., 2003). Дефицит прогестерона в пубертате способствует пролонгированию повышения секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона (Те), развитию ПКЯ и ГА (Е.А. Богданова, 2000). Однако данные изменения протекают на фоне вегетативной неустойчивости и напряжения адаптационно-компенсаторных возможностей подросткового организма, что не всегда учитывается гинекологами. Так, основную роль в поддержании постоянства внутренней среды организма играет вегетативная нервная система (ВНС), которая регулирует деятельность половых органов и оказывает непосредственное влияние на формирование репродуктивного здоровья (В.М. Покровский, Г.Ф. Коротько, 2001). Известно, что гипоталамус и гипофиз являются не только координирующими железами ВНС, но и основными органами-мишенями репродуктивной системы, наряду с маткой и молочными железами. При этом эффекты воздействия на яичники нейромедиаторов ВНС (катехоламины) в настоящее время менее изучены, чем эффекты гонадотропинов (Stener-Victorin E., Lundeborg T. et al., 2000). На современном этапе изучение проблемы вегето-гормональных взаимосвязей чрезвычайно актуально и может привести к созданию более физиологических, безвредных и патогенетически обоснованных методов лечения репродуктивных нарушений в периоде полового созревания.

Сегодня предлагается ряд методик и препаратов для лечения подростковой ГА (Ю.А. Гуркин, 2000; А.В. Телунц, 2001; В.Ф. Коколина, 2001). Однако единых алгоритмов обследования и лечения данного контингента больных до настоящего времени не существует, а лечение СФПКЯ практически остается недостаточно изученной темой. Так, в настоящее время практически не используется рефлекторная коррекция при СФПКЯ.

Таким образом, проведение исследований в области СФПКЯ у девочек-подростков является актуальной темой современной гинекологии и лежит в основе профилактики развития первичного бесплодия, опухолевых заболеваний половой системы и эндокринной патологии в репродуктивном периоде жизни женщины.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании изучения патогенетических механизмов формирования СПКЯ разработать систему ранней диагностики, комплексной коррекции, реабилитации и профилактики СФПКЯ в периоде полового созревания.

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Установить характерные анамнестические, клинические и морфофункциональные особенности СФПКЯ.
2. Определить состояние репродуктивного потенциала у девушек с СФПКЯ и группы риска для проведения эффективного диспансерного наблюдения.
3. Уточнить особенности гормонального, вегетативного и нейромедиаторного статусов при СФПКЯ.
4. Дать характеристику адаптационно-компенсаторных реакций организма при СФПКЯ путем определения вариантов вегетативного тонуса и вегетативной реактивности.
5. Установить наличие корреляций между гормональным, вегетативным статусом и диагностическими признаками СФПКЯ.
6. Оценить психоэмоциональный статус при СФПКЯ.
7. Разработать адекватную биологическую модель СФПКЯ для изучения патогенетических механизмов развития данной патологии.
8. Обосновать принципы патогенетической, комплексной, дифференцированной профилактики и терапии СФПКЯ в периоде полового созревания.
9. Разработать адекватную, эффективную методику лечения СФПКЯ.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ

В настоящем исследовании впервые:

– проведено изучение репродуктивного потенциала у девочек-подростков с СФПКЯ; сравнительное сопоставление результатов клиничко-лабораторного и эхографического исследования в группах с СФПКЯ и у здоровых девушек аналогичного возраста;

– обоснована необходимость выделения в периоде полового созревания четырех клинических форм данной патологии с учетом характерных клиничко-лабораторных параметров СФПКЯ и определенных диагностических критериев;

– выявлены принципиально новые диагностические критерии СФПКЯ, связанные с особенностями полового развития при данной патологии, при этом учет данных признаков делает возможным раннее выявление СФПКЯ и формирование групп риска;

– установлено, что у больных имеются выраженные нарушения вегетативной регуляции, коррелирующие с повышением возрастного уровня Те и ЛГ, при нормальном или несколько повышенном уровне эстрадиола (E_2);

– доказано, что вегето-гормональный дисбаланс лежит в основе снижения адаптационно-компенсаторных реакций организма, что позволило обосновать и

разработать комплексную профилактику и терапию, направленную на коррекцию гормональных нарушений и вегетативных расстройств;

– проведено углубленное изучение патогенетических механизмов формирования ПКЯ на биологических моделях;

– разработан способ моделирования поликистозных яичников (патент РФ на изобретение № 2337411 от 16.04. 2007), при котором ПКЯ формировался при накожном нанесении неполовозрелым самкам крыс 1,5 мг 17 β эстрадиола на фоне стрессорного воздействия (наиболее близкая к человеческой патологии модель)

– проблема СПКЯ рассмотрена с позиции общего гомеостаза и определены характерные признаки дезадаптации, которые целесообразно корригировать путем комплексной терапии, с применением безмедикаментозных (рефлексотерапия, ЛФК) и лекарственных методов лечения (медикаментозная вегетокоррекция, витаминominеральные препараты, фитопрепараты).

– патогенетически обоснованы и разработаны дифференцированные методы профилактики и лечения СФПКЯ в зависимости от особенностей репродуктивных расстройств, вегетативных нарушений и соматической патологии.

– проведено комплексное изучение целесообразности и эффективности применения при СФПКЯ рефлексорного лечения (электропунктура), которое сопровождалось у большинства больных исчезновением клинико-лабораторных и эхографических признаков ПКЯ, коррекцией вегетативной, гормональной и психоэмоциональной дисфункции.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. На основании изучения клинико-лабораторных показателей, комплексной оценки вегетативного, гормонального и психоэмоционального статусов обосновано выделение четырех различных клинических вариантов течения СФПКЯ у девочек-подростков, что позволит гинекологам дифференцированно подходить к ведению данных пациенток в амбулаторных условиях.

2. Показана высокая диагностическая информативность кардиоинтервалографии (КИГ) в характеристике адаптационно-компенсаторных реакций организма при СФПКЯ и выборе метода вегетокоррекции. Установлены характерные особенности вегетативного тонуса и вегетативной реактивности при СФПКЯ, доказана их связь с определенными показателями гормонального фона.

3. Апробированы и предложены для внедрения в практику новые эффективные методы диспансеризации, профилактики и лечения СФПКЯ. Это позволит уже на ранних этапах заболевания сформировать группы риска, осуществить правильную диагностику, определить тактику лечения и дальнейший мониторинг таких больных.

4. Предложен для внедрения в практику способ биологического моделирования поликистозных яичников (патент РФ на изобретение № 2337411), который может быть использован для дальнейшего изучения

патогенеза формирования СПКЯ и апробации новых подходов к профилактике и лечению СФПКЯ у подростков.

5. Результаты проведенного исследования обосновывают дифференцированное применение при СФПКЯ как медикаментозного, так и безлекарственного методов лечения, направленных на индивидуальную коррекцию репродуктивных нарушений, вегето-гормональных расстройств и общее оздоровление девочки- подростка.

6. Представлены схемы лечения с использованием электропунктуры (ЭП), современных методов негормональной консервативной терапии и обоснованной гормональной коррекции (ГК).

7. Разработана методика ЭП (базовые рецепты) при различных вариантах течения СФПКЯ.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.

1. В периоде полового созревания целесообразно говорить не о СПКЯ, а о формировании данной патологии. В связи с этим обосновано использование термина «синдром формирующихся поликистозных яичников», который отражает функциональную незрелость и нестабильность репродуктивной системы девочки-подростка.

2. Воспроизведение ПКЯ у неполовозрелых самок крыс путем сочетанных стрессорных воздействий и расстройств гормонального баланса доказывает их важную роль в формировании ПКЯ у девочек-подростков.

3. Патогенетические механизмы формирования ПКЯ связаны с развитием вегето-гормонального дисбаланса, при этом отмечается раннее, манифестирующее с пубертата, отсутствие циклического функционирования репродуктивной системы на фоне избыточной активности определенного отдела ВНС. Усугубляют ситуацию и расстройства выработки катехоламинов.

4. СФПКЯ возникает на фоне воздействия неспецифических стрессорных факторов (частые простудные заболевания, психоэмоциональные и физические перегрузки и т.д.) которые приводят к снижению адаптационно-компенсаторных возможностей организма. Кроме того, различные соматические заболевания значительно затрудняют диагностику, профилактику и лечение данной патологии.

5. В основе первичной профилактики СФПКЯ – развитие современной высокотехнологичной детской гинекологической службы, раннее выявление групп риска по данной патологии, проведение диспансерного наблюдения и общеоздоровительных профилактических курсов, учитывающих наличие различных экзогенных или эндогенных причин развития СПКЯ.

6. Нарушение вегетативного тонуса и вегетативной реактивности при СФПКЯ лежат в основе патогенетически обоснованного применения у данных пациенток комплексной вегетокоррекции, направленной на восстановление вегето-гормональных расстройств и сопутствующей соматической патологии.

7. Одним из эффективных методов лечения СФПКЯ является ЭП.

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Результаты исследования апробированы и внедрены в практическую работу кабинета детской и подростковой гинекологии МЛПУЗ «Детская городская поликлиника №45» Советского района г. Ростова-на-Дону. Метод циклической вегетативной коррекции репродуктивных нарушений (ЭП) применяется в работе кафедры акушерства и гинекологии №2 Ростовского государственного медицинского университета и кабинета детской и подростковой гинекологии МЛПУЗ «Детская городская поликлиника №45» г. Ростова-на-Дону. Способ моделирования поликистозных яичников используется при проведении научных исследований в области репродуктивной патологии на кафедре патологической физиологии Рост ГМУ.

Основные положения работы включены в учебное пособие «Гинекология детского и подросткового возраста»(2004), а также методические рекомендации для студентов медицинских университетов(2004). Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии №2, кафедре патологической физиологии Ростовского государственного медицинского университета.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ И ЛИЧНОЕ УЧАСТИЕ АВТОРА

Основные положения работы представлены и обсуждены: на научно-практической конференции «Современные антибактериальные стратегии в акушерстве, гинекологии и педиатрии» (Ростов-на-Дону, 2001); V международной конференции «Здоровье, труд, отдых в XXI веке (профилактика, лечение, реабилитация в различные периоды жизни человека)» (Москва, 2002); медицинской научно-практической конференции, посвященной празднованию 80-летия Городской больницы №1 им. Семашко (Ростов-на-Дону, 2002); IV, VI, VIII, Всероссийском форуме «Мать и дитя» (Москва, 2002, 2004, 2006); научной сессии КГМУ и отделения медико-биологических наук Центрально-Черноземного научного центра РАМН (Курск, 2002); V-ой Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы детской и подростковой гинекологии в России» (Санкт-Петербург, 2003); научной сессии РГМУ (Ростов-на-Дону, 2004); научно-практических конференциях «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии» (Ростов-на-Дону, 2004-2005); IV межвузовской международной конференции «Обмен веществ при адаптации и повреждении» (г. Ростов-на-Дону, 2005); международном конгрессе «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии» (Москва, 2006); научно-практической конференции «Проблемы репродуктивного здоровья женщин» (Ростов-на-Дону, 2008); IV съезде акушеров-гинекологов России (Москва, 2008).

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, в том числе 9 статей, в рецензируемых ВАК журналах, фрагменты диссертации вошли в авторское учебное пособие «Гинекология детского и подросткового возраста», получен патент РФ на изобретение «Способ биологического моделирования поликистозных яичников» № 2337411 – действие патента от 16.04.2007.

Автор принимала участие в выполнении всех подготовительных и основных этапов работы. Лично автором выполнен набор материала, анализ состояния вопроса по данным современной литературы, анализ полученных результатов, разработан метод лечения СФПКЯ применением ЭП.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 362 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, 6 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, указатель литературы. Библиографический указатель включает 326 источников литературы, из них 176 отечественных и 150 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 145 таблицами, 44 микрофотографиями, 23 рисунками, 2 схемами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Клиническая характеристика обследуемых пациенток.

I. Клинический раздел

Обследовано 728 девушек-подростков в возрасте от 12 до 18 лет. Из них - 364 пациенток с СФПКЯ (**основная, I группа**) и 364 практически здоровых девочек аналогичного возраста с отсутствием гиперандрогенных симптомов и нормальными показателями физического и полового развития (**контрольная, II группа**).

Критерии включения в работу основаны на данных Консенсуса о критериях диагноза СПКЯ (пересмотр 2003 г. Роттердам (Нидерланды)), на основании которого СПКЯ представляет собой синдром овариальной дисфункции, к специфическим проявлениям которой относятся не только ГА, но и «поликистозная» морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ). При этом диагноз СПКЯ допустимо выставлять не только при классическом течении (полная триада признаков), но и при наличии одного из трех неполных (неклассических) клинико-экспериментальных дуэтов. У пациенток основной группы были исключены: врожденная гиперплазия коры надпочечников, с-м Кушинга, андрогенпродуцирующие опухоли яичников, дисфункция щитовидной железы, исключалось первичное центральное и периферическое поражение яичников.

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

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

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

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

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

Средний возраст ($M \pm m$) в основной группе составил $14,97 \pm 1,24$ лет, в контрольной – $14,6 \pm 1,17$ лет. Возраст соответствовал I, II фазе пубертата (В.И. Бодяжина и соавт. 1990; В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович, 1995) и III - IV, V стадии полового развития (СПР) по Tanner J. (1969). 60,2% обследованных находилось в пубертатном возрасте.

Обследование, лечение и катамнестическое наблюдение больных с СФПКЯ проводилось в период 2005-2008 г.г. на кафедре акушерства и гинекологии № 2 (зав. д.м.н., профессор В.П. Юровская) Ростовского государственного медицинского университета (ректор профессор В.Н. Чернышов), а также в кабинете детской гинекологии МЛПУЗ «Детская городская поликлиника № 45» (гл. врач С.Н. Полукеева) г. Ростова-на-Дону, в детских гастроэнтерологическом и нефрологическом отделениях МЛПУЗ «Городская больница № 20» (гл. врач С. Евдокимов). В качестве материала исследования были использованы клинические наблюдения, поликлинические карты, результаты основных и дополнительных методов исследования.

II. Экспериментальный раздел

На кафедре патофизиологии Рост ГМУ (зав. д.м.н., профессор В.Г. Овсянников) проведено моделирование СФПКЯ на самках неполовозрелых крыс и новорожденных крысятах линии Vistar, с последующим изучением морфологических изменений в ткани яичников и матки (гистологический анализ яичников и эндометрия). Описание препаратов проводили в Ростовском патологоанатомическом бюро (зав. д.м.н. А.Э. Мационис). В эксперименте использовано 55 неполовозрелых самок крыс линии Vistar в возрасте 30 дней, с массой 30-50 грамм и отсутствием регулярных эстральных 4^x дневных циклов и 5 новорожденных самок крысят. Основную группу для моделирования ПКЯ составили 40 крыс, контрольную группу - 20 крыс. Применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных, строго соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

Методы исследования

Проводилось подробное изучение жалоб больных, анамнестических данных. Обращали внимание на характер менструальной функции, начало половых контактов.

Физическое развитие пациентки оценивали по антропометрическим данным (масса тела, рост, окружность грудной клетки, ширина таза и др.), используя соматотипирование по методу Р.Н. Дорохова, В.Г. Петрухина (1989) и методу Л.И. Заяц (1968). Вычисляли индекс массы тела (ИМТ) ($\text{ИМТ (кг/м}^2) = \text{масса тела (кг)} / [\text{рост (м)}]^2$). Определяли тип распределения подкожного жира (гиноидный, андроидный), измеряя соотношение окружности талии и окружности бедер – индекс талия/бедра.

Динамика полового развития оценивалась по бальной оценке степени полового развития по половой формуле (Ma, P, Ax, Me) и СПР.

Оценку выраженности повышенного оволосения проводили по шкале Ферримана и Галвея (1961), при этом вычисляли: индифферентное число (ИЧ) –

сумма баллов оволосения предплечий и голеней; гормональное число – сумма баллов оволосения остальных областей тела; гирсутное число (ГЧ) – сумма ИЧ и гормонального числа.

Проводили специализированное гинекологическое обследование, включающее бимануальный осмотр, микроскопию, бактериологию и кольпоцитологию вагинальных выделений.

Содержание гормонов и катехоламинов определяли в сыворотке периферической крови иммуноферментным методом на анализаторе Stat Fax 2100. Использовали наборы реагентов для иммуноферментного определения гормонов сыворотки крови человека ЗАО Алкор Био (Россия, г. Санкт-Петербург), DRG International, Inc. и наборы реагентов фирмы IBL (HAMBURG) для отдельного количественного определения норадреналина и адреналина в плазме крови человека. Исследования включали определение гормонов сексагенной (ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Те, Е₂, прогестерон (Pr), ДЭГА-С), адаптационно-метаболической направленности (Т3, Т4, ТТГ, кортизол (К) и катехоламинов (норадреналин, адреналин). Сопоставление уровней гормонов у девочек до 14 лет проводилось на 5-7 день менструального цикла, а при отсутствии цикла определение гормонов проводилось произвольно. Девочкам 14 лет и старше - определение гормонов производили 3 раза за период менструального цикла - на 5-7, 14-15, 21-24 день менструального цикла.

УЗИ проводили на аппарате Philips HD3, с использованием трансабдоминального датчика с частотой 3,5 и 5 МГц. Определяли размеры матки и яичников, толщину эндометрия, структуру яичников, размеры и расположение фолликулов по отношению к строме.

Исходный вегетативный тонус (ИВТ) и уровень вегетативной реактивности (ВР) устанавливали по данным КИГ, которую анализировали по Р.М. Баевскому (1979).

Особенности психоэмоционального статуса оценивали по шкале тревоги Гамильтона (HARS) (Hamilton M., 1959).

В основной группе применяли 3 метода коррекции репродуктивных нарушений:

- электропунктура (ЭП) – безмедикаментозный метод лечения, основанный на традиционной рефлексотерапии;
- гормональная коррекция (ГК) - назначение современных монофазных комбинированных эстроген-гестагенных препаратов с антиандрогенной направленностью;
- медикаментозная комплексная негормональная коррекция (МНГК) - назначение лекарственной вегетокоррекции на фоне применения комплексных витаминominеральных и фитопрепаратов.

Для проведения ЭП использовали электростимулятор чрескожный двухрежимный индивидуального дозирования воздействия на рефлекторные зоны ЧЭНС-02-«Скэнар» (ЗАО «ОКБ Ритм», г. Таганрог). Устанавливали режим индивидуально-дозированного воздействия с частотой 60 Гц, амплитудной модуляцией 3:1.

Статистическая обработка результатов.

Статистическая обработка результатов исследования проведена общепринятыми методами вариационной статистики с определением средней арифметической величины (M), стандартного отклонения (среднее квадратическое отклонение, σ), ошибки средней арифметической величины (m). Однородность дисперсий проверяли по критерию Фишера. Проверка гипотез о равенстве двух средних производилась с помощью t -критерия Стьюдента (t -критерий различия) и его аналогу для непараметрических распределений – критерию Манна-Уитни. Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$. Проводили статистический анализ, используя программы Excel фирмы Microsoft, Statistica 6,0. Степень воздействия факторов на формирование патологии оценивалась с использованием многофакторного дисперсионного анализа в пакете Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные жалобы и причины обращения к гинекологу в основной группе

Большинство пациенток основной группы (76,6%) обращались к гинекологу по поводу нарушения становления менструального цикла; 40,1 % - жаловались на проблемную кожу (acne vulgaris, себорея); 32,1% - на избыточный вес; 20,3% – на повышенный рост волос на груди, передней линии живота, лице.

Длительность заболевания от 3 до 5 лет отмечалась у 67,0% больных. Продолжительность заболевания, учитывая первые проявления гинекологической симптоматики, в 4 подгруппе ($4,1 \pm 1,8$ года) была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в 1 и 3 подгруппах ($3,5 \pm 1,2$; $3,2 \pm 1,5$ года, соответственно), при этом в 3 подгруппе отмечалась самая низкая продолжительность патологического процесса по сравнению с другими подгруппами ($p < 0,07$).

Отягощенный семейный анамнез выявлен у 37 % девушек основной группы, что достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем в контрольной группе – 8%. У 55,2% пациентов основной группы имели место психотравмирующие ситуации. В контрольной группе подобные обстоятельства встречались реже (10,2%, $p < 0,05$). Учебная перегруженность отмечалась в основной группе (21,2%) чаще ($p < 0,05$), чем в контрольной (11,5%).

Аудиовизуальные перегрузки отмечала практически каждая вторая девушка из основной группы (58%), причем 45% пациенток указали на ежедневную продолжительную работу за компьютером; в контрольной группе пациентки подвергались аудиовизуальным перегрузкам достоверно реже – в 23% наблюдений, длительная работа за компьютером отмечена в 8% случаев ($p < 0,05$).

В основной группе практически все матери пациенток были соматически ослаблены, в то время как в контрольной группе у 62,7% родительниц данные о каких-либо соматических заболеваниях отсутствовали. У 63,7% родительниц

пациенток основной группы имелась гинекологическая патология. В контрольной группе гинекологические нарушения среди матерей (13,2%) отмечалась достоверно реже ($p < 0,001$). Выявлено, что у 61,8% родительниц основной группы имелся ряд признаков, свидетельствующих о ГА. В контрольной группе клинические признаки ГА у матерей обследуемых (7,4%) выявлялись достоверно реже ($p < 0,001$).

В основной группе имелись указания на частые осложнения беременности и родов (поздний гестоз (14,8%), угроза прерывания беременности (15,4%), патологические роды (19,2%), рождения маловесными и с крупным весом (22,5%)), которые могли явиться первичным повреждающим фактором гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (ГГЯС) уже в анте- и перинатальном периоде развития. В контрольной группе подобные нарушения не встречались. Переход на раннее искусственное вскармливание у пациенток основной группы (72,5%) отмечался достоверно ($p < 0,001$) чаще, чем в контрольной (12,4%) и также мог вызвать ряд метаболических проблем в синтезе половых стероидов.

Детские инфекции в основной группе встречались в 51,3% случаев, что чаще чем, в контрольной (16,2%) ($p < 0,05$). Инфекционный индекс ($4,6 \pm 0,2$) при СФПКЯ был выше, чем у здоровых девочек контрольной группы ($1,2 \pm 0,3$) ($p < 0,05$). Частые простудные заболевания, частые и разнообразные детские инфекции свидетельствуют о нарушении адаптационно-компенсаторных реакций организма и снижении неспецифического иммунитета у большинства пациенток основной группы.

При оценке соматического здоровья у 63,5% пациенток основной группы выявлена экстрагенитальная патология (хронические гастродуодениты (25%), сердечно-сосудистые заболевания (23,4%), хронический пиелонефрит (15,1%)). Наличие данных нарушений требует проведения комплексного оздоровления девочки с использованием средств адаптогенной и иммуностимулирующей направленности.

Особенности полового развития

Выявлена достоверная тенденция к более раннему телархе и менархе в 1 подгруппе, позднему менархе в 4 подгруппе, по сравнению с контрольной группой (табл.1). Пубархе во 2, 4 подгруппах, как правило, опережало телархе и по срокам начиналось достоверно раньше, чем пубархе в контрольной группе (неправильный пубертат). Это состояние можно связать с ранним проявлением ГА (влияние андрогенов на стероид-чувствительные органы мишени). В 1 и 3 подгруппах, хотя и имелась тенденция к более раннему телархе, так же как и в контрольной, выявлялась нормальная последовательность в формировании вторичных половых признаков.

Таблица 1.

Средний возраст формирования вторичных половых признаков в основной и контрольной группах, лет ($M \pm m$).

Показатель полового развития	Основная группа				Контрольная группа n=364
	подгруппы				
	1 n = 94	2 n = 109	3 n = 85	4 n = 76	
Телархе	8,6±1,7**	10,4±1,6^^	9,6±1,87*	10,8±1,5^	10,2±1,7
пубархе	10,9±1,5^^	9,9± 1,6*	10,8±1,5^^	9,6± 1,3*	10,8 ± 1,2
менархе	11,4 ±1.5*	12,8±1,4^	12,5±1,3^^	14,4±1,6**	12,2±1,7

Примечания: достоверность разницы показателей у пациенток основной группы по отношению к данным контрольной группы - ^^ > 0,1, ^ < 0,1; * < 0,05; ** < 0,001;

У 63,7% пациенток основной группы отмечались нарушения полового развития, при этом данная патология определялась достоверно ($P=99,0\%$) чаще, чем в контрольной группе (2 %) (табл. 2). В основной группе умеренное отставание полового развития в виде позднего телархе выявлено в 10,5% случаев, позднего менархе - 16,4%. Признаки умеренного опережения полового развития встречались в виде преждевременного (4,1%), раннего телархе (25,3%) и раннего менархе - (7,4%). У 14% пациенток основной группы отмечалось дисгармоничное половое развитие, при этом на фоне раннего пубархе мы выявляли позднее телархе и менархе.

Таблица 2.

Особенности полового развития в обследуемых группах (абс/%).

Стандарты полового развития	Обследуемые группы			
	I		II	
	абс	%	абс	%
Нормальное половое развитие	132	36,3	321	98
умеренное отставание полового развития	98	26,9	-	-
умеренное опережение полового развития	134	36,8	7	2
значительное отставание полового развития	-	-	-	-
всего	364	100	364	100

На основании проведенного анализа, мы полагаем, что особенности полового развития (неправильный пубертат, нарушение формирования вторичных половых признаков – раннее телархе, раннее пубархе, позднее менархе, а также случаи изолированного транзитного телархе в периоде детства) необходимо учитывать при определении групп риска по СФПКЯ во время проведения диспансеризации девочек.

Клинические особенности СФПКЯ

Выявлено, что признаки СФПКЯ у 76,6% пациенток манифестировали нарушением становления менструального цикла. В 55,5% случаев отмечалась первичная олигоменорея, что достоверно ($p < 0,001$) чаще, чем маточные кровотечения (18,9%) и вторичная аменорея (2,2%). Различные клинические варианты нарушения менструального цикла были выявлены практически у всех пациенток 1, 2, 4 подгрупп, при этом в 3 подгруппе имел место регулярный менструальный цикл, но, при функциональном обследовании – ановуляторный. В контрольной группе в 78% случаев - регулярный менструальный цикл на фоне овуляции.

Гирсутизм при СФПКЯ отмечался в 20,3 % случаев. Как правило, это пограничные варианты гирсутного числа (ГЧ) от 8 до 12 баллов (таблица 3). В 4 подгруппе частота встречаемости больных с пограничным уровнем гирсутизма (42,1%) была достоверно выше ($p < 0,05$), чем во 2 (25,7%) и 3 подгруппах (16,5%). Было выявлено, что в основной группе число больных с повышенной степенью ГЧ прогрессивно увеличивается с возрастом, причем усиление темпов формирования гирсутизма отчетливо преобладало во 2 и 4 подгруппе по сравнению с 3 подгруппой (табл. 3).

Таблица 3.

Средний балл ГЧ в обследуемых подгруппах в зависимости от возраста ($M \pm m$).

Возраст	подгруппа		
	2	3	4
12-15 лет ₁	8,8 ± 1,2	6,9 ± 1,1	9,4 ± 1,1
16-18 лет ₂	10,2 ± 3,6	8,2 ± 1,3	12,2 ± 1,4
P_{1-2}	<0,05	<0,1	<0,05

При СФПКЯ чаще отмечалось не ожирение, а избыточная масса тела. В основной группе средний показатель ИМТ - 24,92 ± 0,16 кг/м², был достоверно больше, чем в контрольной - 21,42 ± 0,12 кг/м² ($p < 0,05$). У 67,9% пациенток отмечалась нормальная масса тела, у 29,4% - избыток массы тела, у 2,7% – ожирение первой степени. В контрольной группе в 85,4% случаев отмечалась нормальная масса тела, в 14,6% - избыток массы тела. Пациенток с избыточной массой тела в 1 подгруппе (42,8%) было достоверно ($p < 0,05$) больше, чем во 2 (26,6%), 3 (29,4%) и 4 (30,3%) подгруппах. У 41% пациенток с избыточной массой тела формирование избыточного веса начиналось преимущественно в препубертате и было связано с гиподинамией. Поэтому, профилактика у таких пациенток должна проводиться в периоде детства при совместном участии детского эндокринолога и врача ЛФК. У 74,4% пациенток с избыточной массой тела отмечался глутеофеморальный тип распределения жировой клетчатки, при этом частота данного признака была выше в 1 (90%) и 3 подгруппах (88%),

чем во 2 (65,5%) и 4(43,5%) подгруппах ($p < 0,05$). Абдоминальный тип распределения жировой клетчатки встречался во 2 (34,5%) и 4 (56,5%) подгруппах достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем в 1 (10%) и 3 (12%).

При СФПКЯ у 40,1% пациенток имелись проблемы с кожей. В основной группе выявлено достоверно ($p < 0,05$) больше больных с *acne vulgaris* (40,1%), чем в контрольной (18,4%). Данная патология отмечалась у пациенток 2, 3, 4 подгрупп.

Таким образом, в результате проведенного анализа были выявлены основные клинические признаки СФПКЯ: нарушение темпов и последовательности полового развития, нарушение становления менструального цикла с момента менархе, гирсутизм, избыточная масса тела и гиперандрогенные дерматопатии. Выделение 4 обследуемых подгрупп позволяет дифференцированно отнестись к каждому из вышеуказанных клинических признаков.

Анатомо-физиологические особенности репродуктивной системы при СФПКЯ.

При проведении гинекологического исследования у 70,1% девочек основной группы были обнаружены увеличенные яичники при нормальных размерах тела матки.

По данным УЗИ в контрольной группе нормальная эхоструктура яичников отмечалась в 84,3% случаев, мультифолликулярные яичники (МФЯ) – 12,4%, ПКЯ в 3,3 %. В основной группе объем яичников ($9,32 \pm 0,27 \text{ см}^3$) был достоверно ($p < 0,05$) больше, чем в контрольной ($6,86 \pm 0,27 \text{ см}^3$), при этом наибольший объем яичников отмечался в 4 подгруппе. Выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение числа мелких кистозных образований в яичниках в 1 ($8,5 \pm 1,3$), 3 ($8,1 \pm 1,5$), 4 ($9,5 \pm 1,6$) подгруппах по сравнению с контрольной группой ($5,3 \pm 1,1$). Увеличение объема яичников и числа мелких кистозных образований в яичниках в 3, 4 подгруппах достоверно коррелировало с клиническими признаками ГА ($r = +0,77$, $m_r = \pm 0,18$; $p < 0,05$; $r = +0,85$, $m_r = \pm 0,18$; $p < 0,001$). Диаметр кистозных образований в 4 подгруппе ($2,4 \pm 0,07 \text{ мм}$) был достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем в 1 и 3 подгруппах ($6,8 \pm 0,09 \text{ мм}$, $9,5 \pm 0,08 \text{ мм}$, соответственно). Полученные данные свидетельствуют о том, что в 4 подгруппе задержка роста фолликула происходит уже на ранних стадиях развития. В то время как в 1 и 3 подгруппах чаще имеет место атрезия селективных фолликулов. В 4 подгруппе выявлена сильная отрицательная корреляция между уровнем T_e и диаметром кист в яичниках ($r = -0,83$, $m_r = \pm 0,18$; $p < 0,05$), при этом в 1 и 3 подгруппе определялась положительная взаимосвязь величины диаметра фолликула от уровня E_2 ($r = +0,62$, $m_r = \pm 0,16$; $p < 0,05$) и пролактина (ПРЛ) ($r = +0,64$, $m_r = \pm 0,15$; $p < 0,05$). В основной группе диффузный тип распределения кист по отношению к строме (80,8%) встречался достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем периферический (19,2%). В 1 и 3 подгруппах периферический тип определялся достоверно ($p < 0,05$) реже (12,8%, 10,6%, соответственно), чем у пациенток 4 подгруппы (36,8%). Хотелось бы отметить, что как в контрольной группе, так и

в основной не визуализировалось утолщение капсулы яичников. Кроме того, мы отметили отсутствие развития доминантного фолликула при динамическом ультразвуковом контроле за состоянием яичников в основной группе.

При доплеровском исследовании гемодинамики маточной артерии в основной группе отмечалось достоверное снижение пульсового наполнения маточных артерий, радиальных артерий эндометрия по сравнению с контрольной группой. Достоверные изменения гемодинамики малого таза были отчетливо выражены в 4 подгруппе. В контрольной группе отмечалось закономерное замедление систолической скорости кровотока в возрасте от 15 до 16 лет и увеличение данного показателя в возрасте с 17 до 18 лет.

Исследование анатомо-эхографических особенностей половой системы выявило наличие ускоренного развития матки в основной группе у значительного числа девочек 1 и 3 подгруппы, при этом во 2 и 4 подгруппе мы отмечали более медленное формирование матки, о чем свидетельствовали данные двуручного исследования и УЗИ. У девочек контрольной группы анатомо-эхографические параметры половой системы соответствовали норме.

Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы, яичников и других периферических желез внутренней секреции.

В основной группе имела тенденция к снижению ФСГ, при повышении уровня ЛГ ($p < 0,05$), при этом Те вырабатывался в достоверно большем количестве, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). В возрасте 12-15 лет уровень Те в 4 подгруппе был достоверно выше, чем в 1, 2 и 3 подгруппах ($p < 0,05$). В 16-18 лет в 4 подгруппе уровень Те был достоверно ($p < 0,07$) выше, чем в 1 и 3 подгруппах, в то время как во 2 подгруппе достоверных различий с 4 подгруппой не выявлено ($p > 0,1$). Это свидетельствует о быстрых темпах развития ГА во 2 подгруппе. В 1 и 3 подгруппах отмечена тенденция к повышению, а во 2 и 4 подгруппе – к снижению E_2 (в пределах возрастной нормы) по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$). Секреция Pг в основной группе была достоверно ($p < 0,001$) снижена (гипопрогестеронемия). В основной группе выявлена тенденция к повышению секреции К.

Была установлена высокая положительная корреляционная связь между повышением уровней ЛГ и Те в основной группе ($r = +0,80$, $m_r = \pm 0,15$; $p = 0,003$), что свидетельствует о патогенетической роли увеличения ЛГ при СФПКЯ. Во 2 и 4 подгруппах была выявлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь между выраженностью клинических признаков ГА и уровнем Те ($r = +0,88$, $p < 0,001$) и средней степени отрицательная корреляция с уровнем ФСГ ($r = - 0,59$, $m_r = \pm 0,12$; $p < 0,05$), что показывает важное значение повышения уровня Те и тенденции к снижению ФСГ при диагностике СФПКЯ. В 3 подгруппе отмечен монотонный характер выработки яичниковых и гонадотропных гормонов. Гормональные параметры функционирования репродуктивной системы в контрольной группе соответствовали нормальным возрастным показателям.

Конституциональные и антропометрические особенности пациенток с СФПКЯ

В основной группе частота выявления дисморфизма (47%) была в 1,7 раза выше по сравнению с группой контроля (27%) ($p < 0,001$). Наиболее распространенным вариантом морфотипа в основной группе и в контрольной был нормостенический (53%, 73%, соответственно). В контрольной группе данный вариант морфотипа встречался в 1,3 раз чаще, чем в основной ($p < 0,05$). В основной группе достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем в контрольной, отмечались сексуальный и интерсексуальный морфотипы. Очень редко в обследуемых группах мы определяли инфантильный морфотип (6%; 8%, соответственно). В основной группе также как и в контрольной чаще встречался мезосоматический тип телосложения – 53% и 73% соответственно. Однако при СФПКЯ (основная группа) достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем в его отсутствии (контрольная группа) выявляли мезомакросомный (25%, 12%, соответственно) и макросомный (16%, 2%, соответственно) типы телосложения. Отмечено, что в обследуемых подгруппах отмечалось крайнее разнообразие морфометрических особенностей, что, на наш взгляд, отражает фенотипическое расстройство гормонального статуса. Данные сведения о конституциональных особенностях у девочек необходимо использовать при формировании групп риска по развитию СПКЯ.

Анатомические размеры костей свода черепа и области турецкого седла в основной группе по данным краниограмм имели характерные особенности. Так, у 73,8% обследованных пациенток отмечались признаки гиперостоза костей свода черепа (эндокраниоз). Признаки гиперостоза костей черепа выявлялись чаще во 2 и 4 подгруппах по сравнению с 1 и 3 подгруппами ($p < 0,05$).

Особенности вегетативной регуляции и нейромедиаторного обмена при СФПКЯ.

В основной группе, по данным КИГ, состояние вегетативного равновесия (эйтония) регистрировалось в 17,3% случаев, что в 3,6 раза реже, чем в контрольной (62,9%) ($p < 0,05$). Во 2 и 4 подгруппах, по сравнению с контрольной группой, имелась достоверная ($p < 0,05$) тенденция к преобладанию вагусно-холинергических влияний на деятельность сердца, что свидетельствовало об отчетливом усилении влияния парасимпатического отдела ВНС. В то же время в 1 и 3 подгруппах, в сравнении с группой контроля, преобладало симпатическое влияние ВНС ($p < 0,05$). У большинства пациенток 1 и 3 подгруппы отмечался ИВТ – симпатикотония, при этом во 2 и 4 подгруппе отчетливо преобладала ваготония. В контрольной группе симпатикотония и ваготония встречались достоверно ($p < 0,05$) реже, чем в основной. Нарушения ВР в основной группе встречались в 5,3 раза чаще ($p < 0,001$), чем в контрольной (гиперсимпатическая ВР - в 66,2% случаев, асимпатическая - 17,3%, нормотоническая - 16,5%). В контрольной группе нормотоническая ВР

отмечена у 84,3% девочек, гиперсимпатическая - 11,3 %, асимпатическая - 4,4 %. Приведенные исследования свидетельствуют о выраженных нарушениях вегетативного статуса у девушек основной группы. Наличие у большинства пациенток основной группы (66,2%) дисфункции ВНС по гиперсимпатическому типу свидетельствует о срыве адаптационно-компенсаторных механизмов регуляции работы сердца, увеличении симпатико-адренергических воздействий и централизации управления сердечным ритмом. Высокие величины ИН при этом указывают на развитие в организме выраженного напряжения регуляторных систем. Все вышеизложенное свидетельствует, что СФПКА сопровождаются серьезными вегетативными расстройствами. Возможна и их важная роль и в самом развитии СПКА. Данные нарушения требуют проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию расстройств вегетативной регуляции.

При сопоставлении изменений содержания катехоламинов в подгруппах установлен различный характер активации симпатoadреналовой системы. Уровень адреналина во 2 ($24,9 \pm 0,12$ нмоль/л) и 4 ($17,6 \pm 2,1$ нмоль/л) подгруппах был достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе ($1,54 \pm 0,36$ нмоль/л). При этом в 1 ($1,4 \pm 0,17$ нмоль/л) и 3 ($1,36 \pm 0,17$ нмоль/л) подгруппах достоверных отличий с контрольной группой ($1,54 \pm 0,36$ нмоль/л) не выявлено ($p < 0,1$). При определении норадреналина в обследуемых группах выявлена тенденция к повышению уровня в 1 ($4,61 \pm 0,21$ нмоль/л) и 3 ($4,86 \pm 0,15$ нмоль/л) подгруппе и снижению показателя во 2 ($4,1 \pm 0,22$ нмоль/л) и 4 ($3,6 \pm 0,11$ нмоль/л) подгруппе по сравнению с контрольной группой ($4,49 \pm 0,15$ нмоль/л) ($p < 0,05$). У девочек контрольной группы и 3 подгруппы, мы определяли норадреналин и адреналин по циклу (I фаза, предполагаемая овуляция, II фаза) с целью установления наличия определенного ритма в выработке катехоламинов. Представленные данные свидетельствуют о монотонной выработке гормонов мозгового вещества надпочечников у девочек 3 подгруппы в отличие от обследованных контрольной группы, где гормональные параметры функционирования симпато-адреналовой системы изменялись в зависимости от фазы менструального цикла, при этом в фолликулиновой фазе содержание адреналина было несколько ниже, а норадреналина - выше, чем в лютеиновой. Можно отметить, что при формировании ПКА у девочек-подростков имеются выраженные нарушения симпатоадреналовой регуляции, начиная с 12 летнего возраста. В 1 и 3 подгруппах выявлена достоверно повышенная секреция норадреналина, свидетельствующая об активации симпатического звена ВНС. При этом во 2 и 4 подгруппе отмечалось активация адреналового звена, при снижении активности симпатического звена. Это свидетельствует о неполноценности и разноплановости регуляции симпато-адреналовой системы в основной группе. В связи с вышеизложенным, в комплексной терапии при

СФПКЯ необходимо использовать лечение, направленное на коррекцию регуляторного влияния симпато-адреналовой системы.

Психоэмоциональный статус обследуемых пациенток

У 90,2% пациенток основной группы выявлена средняя степень тревоги по шкале тревоги Гамильтона, при этом суммарная оценка в баллах соматической и психической тревоги ($23,9 \pm 0,12$) была достоверно выше, чем в контрольной группе ($8,9 \pm 0,15$) ($p < 0,05$). Анализ взаимосвязи психоэмоционального статуса с клиническими проявлениями гинекологической патологии в основной группе показал, что повышение степени тревоги достоверно коррелировало с клиникой репродуктивных расстройств ($r = +0,56$; $m_r = \pm 0,16$; $p < 0,05$).

Биологическое моделирование

Для воспроизведения формирования ПКЯ были разработаны три рабочие модели, при этом учитывали выявленные вегето-гормональные расстройства и нарушения симпатоадреналовой системы в каждой обследуемой подгруппе пациенток с СФПКЯ.

I модель - моделирование с помощью введения препаратов эстрогенной направленности (17β - эстрадиол) - изолированное и в сочетании с применением стрессорного фактора. Методика: на предварительно очищенную от шерстного покрова кожу передней брюшной стенки крысы с помощью пластмассового дозатора наносили определенное количество геля «Эстрожель» (Oestrogel, Laboratoires BESING INTERNATIONAL; одна доза аппликатора соответствует 2,5 грамм геля и содержит 1,5 мг 17β эстрадиола), затем животное фиксировали до полного впитывания препарата в течение 10-15 минут. В зависимости от дозировки, возраста и сочетания со стрессорным фактором внутри первой модели мы выделили 4 подгруппы: **I А модель** - 5 неполовозрелых самок крыс, которым нанесли 1, 5 мг 17β эстрадиола на кожу передней брюшной стенки однократно (одна доза геля «Эстрожель»); **I В модель** - 5 неполовозрелых самок крыс, которым нанесли 3 мг 17β эстрадиола (две дозы геля «Эстрожель») на кожу передней брюшной стенки однократно (данная модель соответствовала развитию ПКЯ в 1 подгруппе пациенток с СФПКЯ); **I С модель** - 15 неполовозрелых самок крыс, которым нанесли 1,5 мг 17β – эстрадиола на кожу передней брюшной стенки однократно, затем - ежедневно на 15 минут в течение 1 месяца обездвиживали животное, путем пеленания в марлевую ткань (данная модель соответствовала развитию ПКЯ в 3 подгруппе); **I Д модель** - 5 новорожденных крысят, которым нанесли 1,5 мг 17β эстрадиола (одна доза однократно).

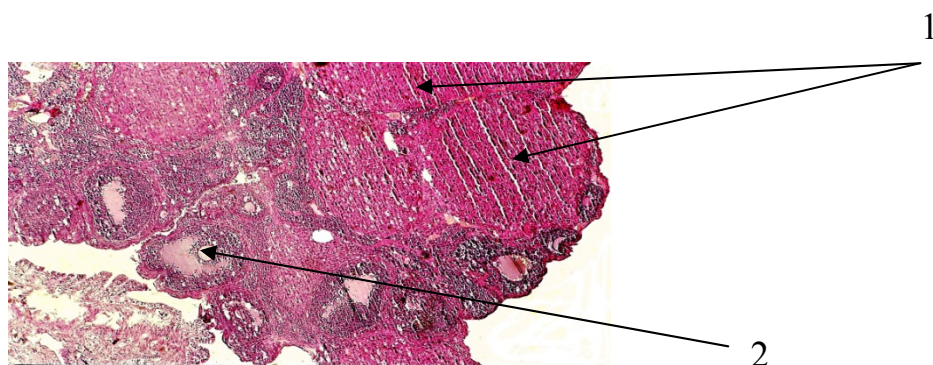
II модель - проведено моделирование ПКЯ с помощью применения препаратов андрогенной направленности. Методика: 5 неполовозрелым самкам крыс вводили под кожу спины 2,5 мг тестостерона (0, 05 мл 5% тестостерона пропионата) 1 раз в 1 неделю в течение месяца (четыре инъекции в месяц). Данная модель соответствовала формированию ПКЯ в 4 подгруппе.

III модель - проведено моделирование ПКЯ с помощью применения фитоаналогов дофамина (Agnus castus (прутняк) - Мастодинон (BIONORICA)). Методика: 5 неполовозрелых самок крыс ежедневно в течение месяца получали с помощью перорального введения 2 капли препарата, содержащего фитоаналог дофамина Agnus castus (прутняк) - Мастодинон (BIONORICA). Данная модель соответствовала формированию ПКЯ во 2 подгруппе.

Начиная с двухмесячного возраста, у лабораторных животных ежедневно в течение 1 месяца проводили микроскопическое исследование влагалищных мазков с определением наличия определенных фаз эстрального цикла. По результатам кольпоцитологического исследования в I В, I С, I D моделях у 35 (87,5%) животных было обнаружено отсутствие циклических изменений в цитологической картине влагалищных мазков, что свидетельствовало об анэструсе. Картина влагалищных мазков соответствовала фазе проэструс. Данные изменения свидетельствовали о развитии стойкой ановуляторной дисфункции. В I А модели у всех животных имелись циклические изменения в цитологической картине влагалищных мазков. Во II модели не обнаружено циклических изменений в цитологической картине влагалищных мазков, которая соответствовала фазе диэструса. В III модели также не было обнаружено циклических изменений при кольпоцитологии. Данная кольпоцитологическая картина характеризовалась значительным количеством слизи, множеством лейкоцитов и чуть большим количеством эпителиальных клеток с ядрами, чем во II модели и соответствовала фазе диэструса. В контрольной группе по данным кольпоцитологической картины вагинальных мазков у всех 20 крыс, начиная с 87 - 95 дня после рождения, отмечался регулярный эстральный цикл.

По достижению крысами половой зрелости проводили забой. Перед забоем все животные были анестезированы путем внутрибрюшинного введения нембутала и декапитированы. Проводился забор яичников, матки. Яичники были очищены от жировой клетчатки и помещены в 4% р-р формальдегида. Затем были сделаны гистопрепараты с окраской гематоксилин-эозином и применением трехцветного окрашивания по Masson.

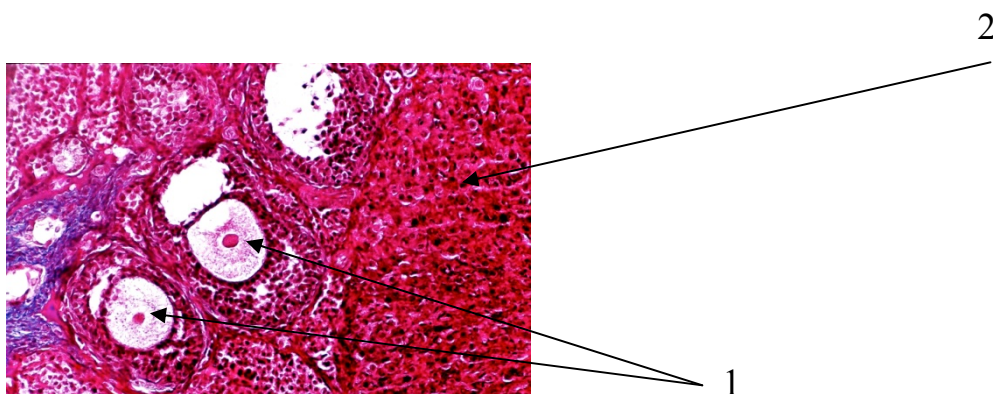
В результате проведенного исследования в контрольной группе у 20 (100%) крыс яичники не были увеличены, на разрезе большую часть яичника занимали полностью сформированные желтые тела и фолликулы различной стадии зрелости (микрофотография 1). Эпителий эндометрия соответствовал прогестиновой фазе.



Микрофотография 1. Многочисленные желтые тела-1; созревающий фолликул - 2. Окрашивание гематоксилином-эозином. Увеличение x100.

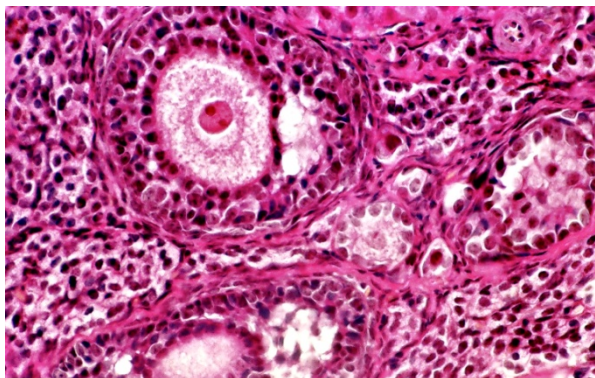
В отличие от контрольной группы животных, в основной группе у 35 (87,5%) крыс при гистологическом исследовании выявлены характерные для ПКЯ морфологические изменения в яичниках, которые имели определенные отличия в зависимости от варианта моделирования и, следовательно, от применения различных гормональных препаратов.

I А модель: макроскопически яичники были увеличены в размерах, бугристые, на разрезе большую часть яичника занимали желтые тела, местами выявлялись мелкие гладкостенные кисты. При гистологическом исследовании отмечались множественные крупные желтые тела, занимающие большую часть плоскости среза, и фолликулы, находящиеся в различных стадиях созревания (микрофотография 2).



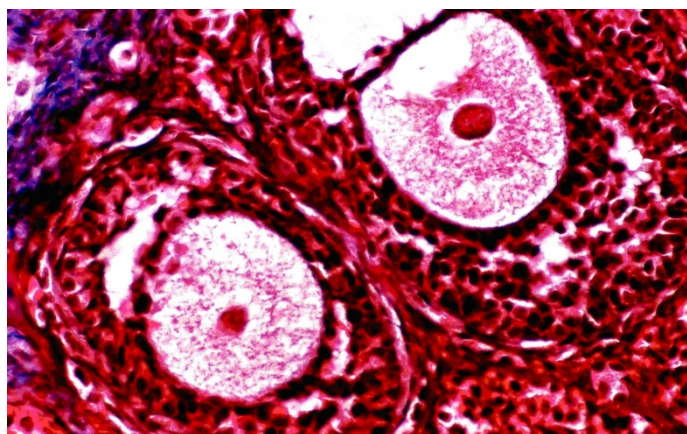
Микрофотография 2. Многочисленные фолликулы – 1; желтое тело – 2. Трехцветное окрашивание по Masson. Увеличение x400.

I В модель: макроскопически 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 (микрофотография 3).



Микрофотография 3. Множественная атрезия фолликулов, находящихся на различных этапах созревания, выраженная пролиферация текалютеиновых клеток интерстиция. Окрашивание гематоксилином-эозином. Увеличение x400.

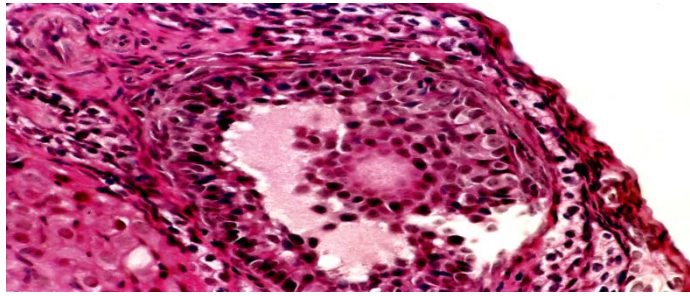
I C модель: яичники были увеличены в размерах, бугристые, на разрезе определялись множественные мелкие гладкостенные кисты. При гистологическом исследовании выявлена множественная атрезия фолликулов различной степени зрелости, при этом отмечалась деструктуризация мембраны фолликула, лизис яйцеклетки, появление фрагментов клеточной оболочки в полости фолликула и пикнотических ядер в фолликулярном эпителии (микрофотография 4). Вокруг атретичных фолликулов имелась гипертрофия соединительно-тканых прослоек, резко выраженная пролиферация и гиперплазия текалютеиновых клеток. Желтых тел не обнаружено. Эндометрий соответствовал пролиферативной фазе (проэструс).



Микрофотография 4. Атрезия фолликулов. Окрашивание гематоксилином-эозином. Увеличение x400.

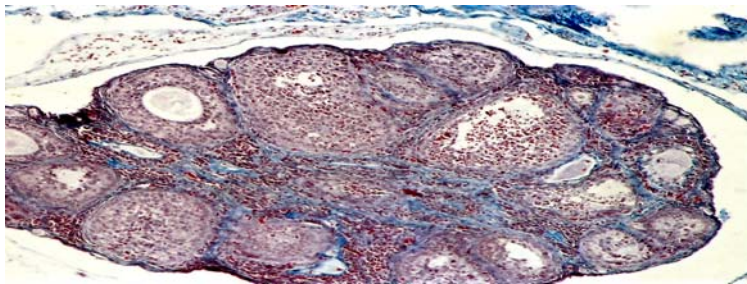
I D модель - множественные зрелые фолликулы с явлениями атрезии (микрофотография 5). Вокруг атретичных фолликулов отмечалось развитие соединительнотканых прослоек. Имелась резко выраженная пролиферация и гиперплазия текалютеиновых клеток. Эндометрий соответствовал

фолликулиновой фазе – функциональный слой гиперплазирован, эпителий цилиндрический.



Микрофотография 5. Гиперплазия клеток theca-interna, лизис яйцеклетки в зародышевом бугорке. Окрашивание гематоксилином-эозином. Увеличение x400.

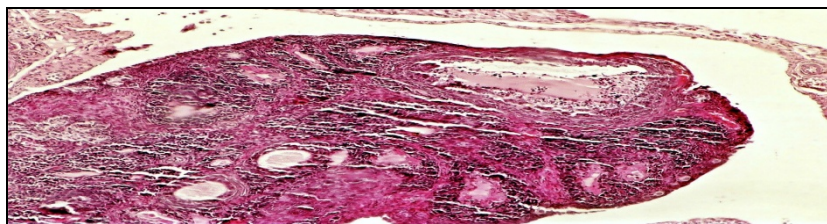
II модель: при макроскопическом исследовании яичники были увеличены, имели преимущественно вытянутую форму, на разрезе в кортикальном слое - множественные точечные полости. При гистологическом исследовании желтые тела не были обнаружены. Имелось большое число фолликулов, с явлениями атрезии (микрофотография 6). Деструктивные изменения обнаруживались как в премордиальных, 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.



Микрофотография 6. Большое число фолликулов с признаками атрезии. Формирование пучков коллагеновых волокон (окрашены в голубой цвет) вокруг фолликулов с признаками атрезии. Трехцветное окрашивание по Masson. Увеличение x400

III модель: макроскопически яичники были уменьшены в размерах, плотные, на разрезе обнаружены множественные точечные кисты, расположенные, преимущественно, в корковом слое (микрофотография 7). 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.



Микрофотография 7. Желтые тела не обнаруживаются, большое количество фолликулов с явлениями атрезии. Окрашивание гематоксилином-эозином. Увеличение x100.

В результате проведенного исследования установлено, что использование экспериментальной модели IC (получен патент РФ на изобретение «Способ биологического моделирования поликистозных яичников» № 2337411 – действие патента от 16.04.2007) позволяет более эффективно воспроизвести ПКЯ, так как учитывается характерное 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, по принципу положительной обратной связи происходит увеличение выработки ФСГ, 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 (Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В., 2004). Повышенный уровень андрогенов вызывает атрезию фолликулов, что приводит к постепенной элиминации эстроген- и прогестерон-синтезирующих гранулезных клеток, которые замещаются андроген-продуцирующей тканью (тека-клетки, строма). Развитие данного «порочного круга» в подростковом возрасте замыкается формированием ПКЯ. Ановуляторное состояние, у крыс – анэструс, на фоне множественной атрезии фолликулов, различной степени зрелости, вызывает негативные пролиферативные изменения в эндометрии матки крыс (фаза длительного проэструса). Применение стрессорного фактора - ежедневное обездвиживание, позволяет моделировать ПКЯ в условиях приближенных к реальным, так как в настоящее время девочки-подростки довольно часто испытывают на себе психоэмоциональные и физические перегрузки, являющиеся дополнительным стрессорным фактором, способствующим развитию СПКЯ. В отличие от IC модели, нанесение 3 мг 17β эстрадиола в виде гелевой формы препарата «Эстрожель» на кожу брюшной стенки самкам неполовозрелых крыс (IB модель) вызывало у крыс

формирование ПКЯ на фоне развития множественной атрезии зрелых фолликулов (от селективных до преобладающих). Аналогичные изменения мы наблюдали при нанесении препарата «Эстрожел», содержащего 1,5 мг 17 β эстрадиола, на кожу брюшной стенки новорожденным крысам (ID модель). Нанесение на кожу брюшной стенки самкам крыс-подростков 1, 5 мг 17 β эстрадиола валериата (одна доза однократно)(IA модель) не привело к развитию ПКЯ.

Во II модели ПКЯ формировался так же, как и в модели IC, на фоне атрезии фолликулов различной степени зрелости, однако в данной модели были более развиты тяжелые деструктивные изменения как в созревающих, так и премордиальных фолликулах, причем явления апоптоза охватывали ооцит и фолликулярный эпителий. Данный метод моделирования ПКЯ также учитывает характерное время манифестации СПКЯ (период полового созревания). ГА, вызванная парентеральным введением тестостерона неполовозрелым самкам крыс, приводит к тому, что андрогены которые вырабатываются в недоминантных фолликулах, превращаются в более сильные 5 α -редуцированные андрогены, которые не могут быть преобразованы в эстрогены и подавляют ароматозную активность. Такое увеличение локальной концентрации андрогенов выше критического уровня ведет к фолликулярной атрезии (Speroff L. et al, 1994).

Пероральное введение самкам крыс-подростков препарата, содержащего фитоаналог дофамина (предшественник адреналина)(III модель), вызывало формирование ПКЯ на фоне множественной фолликулярной атрезии незрелых фолликулов. Данный метод моделирования ПКЯ также учитывает характерное время дебюта СПКЯ (период полового созревания). Повышение уровня дофамина приводит к снижению уровня ПРЛ, играющего одну из ведущих ролей в формировании овуляторных циклов у девочек-подростков (В.Ф. Коколина, 2001). Закономерно происходит снижение уровня E₂, ФСГ и повышение ЛГ, приводящее к фолликулярной атрезии и выработке высокого уровня Те.

Таким образом, проведенные нами эксперименты показали важную роль нарушения гормональной регуляции в формировании ПКЯ.

Особенности лечебной коррекции при СФПКЯ

Коррекция СФПКЯ у девочек-подростков включала элементы медикаментозной и безлекарственной терапии.

Рефлексотерапия при СФПКЯ

Среди методов вегетативной коррекции мы использовали рефлексотерапию (РТ) путем электропунктуры (ЭП). Сущность РТ состоит в возможности целенаправленного воздействия с кожного покрова на внутренние органы, а действие меридианов сходно с действием ВНС, при этом функции ИНЬ- и ЯН-меридианов можно рассматривать по аналогии со свойствами парасимпатических и симпатических нервов(Лувсан Гаваа, 1992). Данное

положение рассматривается в аналогии с современным представлением о восстановлении гомеостаза, стимуляции защитных сил и реактивной способности организма. Выявлено, что при СФПКЯ отмечается несовершенство регуляторных способностей, на что указывает высокий порог возбудимости (гиперреактивность), длительное повышение тонуса ВНС без выраженных циклических превращений. Перед началом лечения мы проанализировали общее состояние пациенток, соответствующие им клинические (диагностические) критерии СФПКЯ и наличие сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии. Учитывались исходные показатели гормонального статуса, ИВТ, ВР, УЗИ яичников и матки, особенности психоэмоционального состояния больных. При проведении РТ определяли место воздействия, метод раздражения и время воздействия. При активации симпатического отдела ВНС оказывали стимулирующее воздействие на точки ИНЬ-каналов, при ваготонии и асимпатической ВР - на точки ЯН-меридианов.

Лечение состояло из II курсов. I курс ЭП был направлен на стабилизацию вегетативного фона и усиление адаптационных возможностей организма девочки. Была разработана рецептура. При ваготонии и асимпатической реактивности (2 и 4 подгруппа) использовали ЭП по **рецепту № 1**:

- 1 день: 2 E36 (цзу сан-ли), VG4 (мин-мэнь), с 7- 9 часов утра
- 2 день: 2V23 (шэнь-шу), VG 14 (да-чжуй), с 17 до 19 часов вечера
- 3 день: 2 Gi 4 (хэ-гу), VG5 (сюань - шу), утром
- 4 день: 2 V 31 (шан-ляо), VG 14 (да-чжуй), с 17 до 19 часов вечера
- 5 день: 2Gi 11 (цюй-чи), VG4 (мин-мэнь), утром
- 6 день: 2 V 32 (цы-ляо), VG4 (мин-мэнь), вечером
- 7 день: 2 E36 (цзу сан-ли), VG14 (мин-мэнь), утром.

При наличии у пациентки сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии в рецептуру добавляли воздействие на точки меридиана, связанного с данной патологией.

При гиперсимпатической реактивности (1 и 3 подгруппы) использовали ЭП по **рецепту №2**:

- 1 день: 2RP6(сань-инь-цзяо), VC 12(чжун-вань), с 9- 11 часов утра
- 2 день: 2R 3 (тай-си), VC 6 (ци-хай), с 17-19 часов вечера
- 3 день: 2 RP8 (ди-цзи), VC5(ши-мэнь), с 9- 11 часов утра
- 4 день: 2 R5 (шуй-цюань), VC4 (гуань- юань), с 17-19 часов вечера
- 5 день: 2C5 (тун-ли), VC 6 (ци-хай), с 11 до 13 часов утра
- 6 день: 2R 3 (тай-си), VC7 (инь-цзяо), с 17-19 часов веч
- 7 день: 2RP6(сань-инь-цзяо), VC 12(чжун-вань), с 9- 11 часов утра

II курс коррекции основывался на методе циклической РТ (Л.В. Ткаченко, 1983, А.Ф. Жаркин, 1988). 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. На 1 этапе проводилась стимуляция парасимпатического влияния (**рецепт № 3**).

Рецепт №3

1 день: 2 C15 (тун-ли), VC 12(чжун-вань), с 11 до 13 часов

2 день: 2 R 3 (тай-си), VC 6 (ци-хай), с 17 до 19 часов

3 день: 2 RP6(сань-инь-цзяо), VC3(чжун-чзи), с 9 до 11 часов

4 день: 2 R5 (шуй-цюань), VC5(ши-мэнь), с 17 до 19 часов

5 день: 2C7 (шень-мэнь), VC 6 (ци-хай), с 11 до 13 часов

6 день: 2R5 (шуй-цюань), VC 6 (ци-хай), с 17 до 19 часов

7 день: 2 C15 (тун-ли), VC 12(чжун-вань), с 11 до 13 часов

Затем после 5 дней перерыва – 2 этап, направленный на стимуляцию преимущественно симпатико-адреналового влияния (**рецепт № 4**).

Рецепт № 4

1 день: 2 E36 (цзу сан-ли), VG4 (мин-мэнь), утром

2 день: 2V33 (чжун-ляо), VG 14 (да-чжуй), вечером

3 день: 2 Gi 4 (хэ-гу), VG 3 (яо-ян-гуань), утром

4 день: 2 V 31 (шан-ляо), VG5 (сюань - шу), вечером

5 день: 2Gi 11 (цюй-чи), VG2(яо-шу), утром

6 день: 2 V 32 (цы-ляо), VG4 (мин-мэнь), вечером

7 день: 2 E36 (цзу сан-ли), VG14 (мин-мэнь), утром

С целью нормализации репродуктивных и гормональных нарушений, вызванных формированием ПКЯ, курсы ЭП были проведены у 140(38,5%) пациенток основной группы.

Гормональная коррекция

Гормональная коррекция (ГК) проводилась только у пациенток с нормальной массой тела и в возрасте 16-18 лет. В 1 подгруппе при олигоменорее применяли гестагенный препарат дидрогестерон (Дюфастон, Solvay Pharmaceuticals GmbH (Германия)) по 10 мг 2 раза в день в течение 10 дней, затем с 1 дня менструалоподобной реакции назначали низкодозированный монофазный пероральный контрацептив с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием «Ярина» (Schering AG, Germany) по 1 таблетке, содержащей 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мкг дроспиренона, с 1-го дня менструального цикла в течение 21 дня с 7 дневным перерывом (6 циклов).

При маточных кровотечениях применяли гормональный гемостаз назначением Ярины по 1 таблетке 2 раза в день в течение 7 дней, затем по 1 таб. с 1-го дня менструального цикла в течение 21 дня с 7 дневным перерывом (6 циклов).

Во 2 и 4 подгруппах, учитывая нормоэстрогению на фоне избыточной секреции ЛГ, Те, наличие клинических признаков ГА (acne vulgaris, гирсутизм) применяли комбинированный эстроген-гестагенный препарат Диане 35 (Schering AG, Germany) по 1 таб. с 1-го дня менструального цикла в течение 21 дня с 7 дневным перерывом (6 циклов). При высоких уровнях ЛГ применение данного препарата проводилось в пролонгированном режиме.

В 3 подгруппе ГК использовали редко, только у девочек, живущих половой жизнью, как элемент контрацептивной защиты или при признаках

гиперандрогенной дерматии. Назначали Ярину по 1 таб. с 1-го дня менструального цикла в течение 21 дня с 7 дневным перерывом (6 циклов).

С целью нормализации репродуктивных нарушений, вызванных формированием ПКЯ, ГК была проведена у 91(25%) пациенток основной группы.

Медикаментозная негормональная коррекция (МНГК) при СФПКЯ Лекарственная вегетативная коррекция

Использовалась у 133 (36,5%) пациенток основной группы как альтернативный ЭП метод коррекции выраженных признаков нарушения вегетатики. Данную терапию проводили на фоне комплексных витаминominеральных и фитопрепаратов. У больных с избыточной массой тела лечение проводилось на фоне диеты и ЛФК.

Пациенткам 1 и 3 подгрупп с дисфункцией ВНС по гиперсимпатическому типу назначали вегетативную коррекцию, направленную на уменьшение симпатических влияний ВНС. Использовали комбинированные растительные препараты, оказывающие седативное действие (Ново-Пассит (Galena) по 5 мл (1 таблетка) 3 раза в сутки), седативное и анксиолитическое действие (Персен(Lek) по 1 таблетке 3 раза в сутки) в течение 2-4 недель.

Поскольку у большинства пациенток 2 и 4 подгрупп отмечалась ваготония, назначались препараты, стимулирующие симпатический отдел ВНС: настойка заманихи, элеутерококка, жень-шеня, радиолы в возрастной дозировке в течение 2-4 недель, а также витамин В6 (пиридоксин) по 1,0 в/м ежедневно в течение 10 дней. При выявлении гиперсимпатикотонической реактивности ВНС с исходными парасимпатическими сдвигами проводили седативную терапию (настойка пустырника или валерианы по 15 капель 3 раза в день в течение 4 недель). При отсутствии эффекта назначался транквилизатор Грандаксин (Tofisopam, Egis) по 25-50 мг 1 раз в день до 12 часов дня – 2-4 недели. Данный препарат является психовегетативным регулятором и вызывает анксиолитический эффект.

Применение фитопрепаратов

У ряда пациенток основной группы мы использовали фитопрепараты. Применяли Ременс «Рихард Биттнер ГмбХ» - негормональный натуральный препарат, содержащий фитоэстрогены (цимицифуга, красный клевер), оказывающий регулирующее влияние на ГГЯС. Назначали Ременс по 10 капель 3 раза в день за 1 час до еды или 2 часа после еды в течение 6 месяцев.

У девочек основной группы с хроническим пиелонефритом в комплексе лечения применяли Канефрон (Бионорика) по 2 драже 3 раза в день -14 дней, курсы 2-3 раза в год.

Коррекция нарушений симпатoadреналового звена.

Учитывая повышение активности адреналового звена САС, у ряда пациенток 2 и 4 подгрупп назначался глицин по 1 таб. 2 раза в день 1-3 месяца, реже винпоцетин по 1 таб. 3 раза в день, либо кавинтон по 1 таб. 2 раза в день, в течение 2-3 месяцев.

Коррекция избыточной массы тела и ожирения

На первом этапе (3 месяца) лечения мы проводили коррекцию веса назначением низкокалорийной диеты и специального комплекса ЛФК, направленного на устранение гиподинамии. Все 10 пациенток основной группы с ожирением были в возрасте от 16-18 лет и имели указания на наличие сахарного диабета или ожирения у ближайших родственников. У данных пациенток был выявлен абдоминальный тип отложения жира и в комплексе лечения, кроме диеты, ЛФК и вегетокоррекции, назначали метформин (Сиофор, Berlin-Chemie). Первую дозу Сиофора в количестве 250 мг пациентки принимали на ночь, затем однократный прием препарата проводили в течение 30 дней во время вечернего приема пищи. Далее доза увеличивалась до 500 мг/сут. Терапия проводилась в течение 3-6 месяцев, с обязательным контролем гликемии натощак 1 раз в неделю. Учитывая изменения вегетатики, выявленные практически у всех больных с ожирением (ваготония и асимпатическая реактивность ВНС) на фоне лечения сиофором назначалась вегетокоррекция.

Терапия, направленная на повышение адаптационно-компенсаторных реакций организма.

При стрессах, дезадаптации, частых простудных заболеваниях, повышении физических и интеллектуальных нагрузок и неблагоприятной экологии мы использовали современные комплексные витамино-минеральные препараты: Веторон (Vetoron) 2% раствор по 5-11 капель 1 раз в день в течение 1 месяца, затем Мульти-табс Интенсив (Ferrosan A/C, Дания) по 1 таблетке 1 раз в день – 1 месяц, 2 месячный курс проводился 2 раза в год.

При умственных и физических перегрузках, у пациенток с пролапсами митрального клапана (ПМК) на фоне витаминотерапии назначали Милдронат (Mildronate), Гриндекс (Латвия) (по 250 мг 4 раза в сутки 14 дней, затем 2 недели перерыв и повторно применение данного препарата в течение 2 недель в той же дозировке) и Магне В6 (Magne B6) Sanofi Synthelabo (Франция) по 2 таблетки 3 раза в день в течение 4 недель.

Лечение угревой сыпи

Применяли 20% крем Скинорен (Skinoren), azelaic acid, SCHERING 2 раза в день на область угревой сыпи в течение 2-4 месяцев.

Коррекцию сопутствующей экстрагенитальной патологии проводили с участием детских гастроэнтерологов, нефрологов, кардиологов.

Результаты лечения по подгруппам

В 1 подгруппе ЭП была проведена у 33 девушек, из них в возрасте 12-15 лет было 29 человек и в возрасте 16-18 лет - 4 человек. У 18 пациенток отмечались маточные кровотечения, у 15 – олигоменорея. Через 3 месяца после проведения ЭП снижался ИН ($p < 0,05$). По данным УЗИ уменьшались объем яичников и число фолликулов в яичнике ($p < 0,05$). Отмечалось снижение уровня ЛГ, Те, К, при тенденции к повышению ФСГ, Pг до нормальных возрастных

параметров ($p < 0,05$). Овуляторные циклы выявлены через 3-6 месяцев после ЭП у 72,7%, через 12 месяцев у 90,9%. Благоприятный эффект от проводимой терапии сохранялся в течение 2 и более лет у 90,9 % пациенток. **ГК** проведена у 31 пациентки в возрасте 16-18 лет. Из них у 8 - маточные кровотечения, у 23 – олигоменорея. Через 3 месяца выявлено снижение ИН ($p < 0,05$). По данным УЗИ уменьшался объем яичников и число фолликулов ($p < 0,05$). Выявлено снижение уровня ЛГ ($p < 0,05$). Через 3-6 месяцев после ГК овуляторные циклы определены у 64,5% пациенток, через 12 месяцев - 83,8%. В течение 2 лет наблюдения у 8 пациенток отмечены рецидивы маточных кровотечений и у 7 – вторичная олигоменорея, что потребовало проведения повторных курсов лечения. Это подчеркивает отсутствие у данного лечения стойкого коррегирующего эффекта по сравнению с ЭП. **МНГК** проведена у 30 девочек, из них в возрасте 12-15 лет - 27 пациенток и в возрасте 16-18 лет - 3. У 22 пациенток отмечалась олигоменорея, у 8 – маточные кровотечения пубертатного периода. Через 3 месяца выявлено снижение ИН ($p < 0,05$). По данным УЗИ имелась некоторая тенденция к уменьшению объема яичников, однако в строме яичников сохранялось большое количество мелких кист. Выявлена тенденция к снижению уровня ЛГ, К ($p < 0,05$). Овуляторные циклы определялись через 3-6 месяцев после лечения у 46,7% пациенток, а через 12 месяцев у 53,3%. У 46,7% отмечены рецидивы олигоменореи, что потребовало продолжения лечения. Таким образом, в 1 подгруппе наибольшая клиническая эффективность отмечена при проведении ЭП. Частота определения овуляции через 12 месяцев после проведения ЭП (90,9%) была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при ГК (83,8%) и МНГК (53,3%).

Во 2 подгруппе ЭП проведена у 45 девушек, из них в возрасте 12-15 лет было 33 пациентки и в возрасте 16-18 лет - 12. У 10 – маточные кровотечения, у 35 – олигоменорея. Угревая сыпь у 15, гирсутизм у 10. Через 3 месяца после ЭП ИН повышался до нормальных возрастных показателей ($p < 0,05$). Снижался уровень адреналина ($p < 0,001$). Отмечалось снижение уровня ЛГ, Те, К, повышение Рг ($p < 0,05$). Овуляторные циклы выявлены через 3-6 месяцев у 55,6%, а через 12 месяцев у 91,1%. ЭП не оказывала эффект на проявление гирсутизма, поэтому всем пациенткам с гирсутизмом была проведена электроэпиляция. Благоприятный эффект от проводимой терапии сохранялся в течение 2 и более лет у 91,1% у пациенток. **ГК** проведена у 20 пациенток с олигоменореей в возрасте 16-18 лет. Угревая сыпь у 15, гирсутизм у 18. Через 3 месяца после ГК отмечалось снижение уровня ЛГ, Те ($p < 0,05$). Достоверного влияния на показатели КИГ, уровень катехоламинов ГК не оказывала. Через 1 месяц после начала ГК уменьшилась, а через 3 месяца лечения полностью исчезла угревая сыпь. Через 6 месяцев ГК значительно уменьшился гирсутизм. У 60% пациенток при наблюдении в течение 2 лет отмечены рецидивы олигоменореи, что требовало назначения дополнительного лечения. **МНГК** проведена у 44 пациенток 2 подгруппы, из них в возрасте 12-15 лет - 33 девочки и в возрасте 16 - 18 лет - 11. У 13 – маточные кровотечения пубертатного периода, у 31 – олигоменорея. Через 3 месяца после лечения ИН повысился до

нормальных возрастных показателей ($p < 0,001$). Отмечалось снижение адrenaлового влияния ($p < 0,05$). Выявлено снижение уровня ЛГ ($p < 0,05$). Однако сохранялась тенденция к более высокому уровню Те и низкой секреции Pг, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Овуляторные циклы через 3-6 месяцев после МНГК определены у 61,4% пациенток, а через 12 месяцев - 50,5%. У 49,5% отмечены рецидивы олигоменореи, что потребовало проведения дополнительного лечения. Во 2 подгруппе наибольшая клиническая эффективность отмечена при проведении ЭП: частота формирования овуляции через 12 месяцев после ЭП (91,1%) была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем после ГК(40%) и МНГК(50,5%).

В 3 подгруппе ЭП проведена у 34 девушек, из них в возрасте 12-15 лет - 27 и в возрасте 16-18 лет - 7 пациенток. У 16 – угревая сыпь, 7 - гирсутизм. Через 3 месяца после ЭП ИН снижался до нормальных возрастных показателей ($p < 0,05$). По данным УЗИ уменьшались объем яичников и число фолликулов ($p < 0,05$). Отмечалось снижение уровня ЛГ, Те, К, тенденция к повышению уровня Pг ($p < 0,05$). Овуляторные циклы выявлены через 3- 6 месяцев у 61,9%, а через 12 месяцев - 91,2%. Благоприятный эффект от проводимой терапии сохранялся в течение 2 и более лет у 91,2 % у пациенток. **ГК** проведена у 20 пациенток в возрасте 16-18 лет. Из них у 16 – acne vulgaris, 7 – пограничные формы гирсутизма. Через 3 месяца после ГК по данным УЗИ уменьшались объем яичников и число фолликулов в яичнике ($p < 0,05$). Данные КИГ свидетельствовали о формировании вегетативного равновесия. Отмечалось снижение уровня ЛГ, Те, тенденция к повышению уровня Pг. Овуляторные циклы выявлены через 6 месяцев после ГК у 65% пациенток, через 12 месяцев - 75%. **МНГК** проведена у 31 девочки, из них в возрасте 12-15 лет - 24 пациентки и 7 - в возрасте 16-18 лет. У 16 пациенток отмечалась угревая сыпь. Через 3 месяца после проведения МНГК ИН снижался до нормальных возрастных показателей ($p < 0,05$). По данным УЗИ уменьшалось число фолликулов в яичнике ($p < 0,05$). Снижался уровень Те, К ($p < 0,05$). Овуляция выявлена через 3-6 месяцев после лечения у 51,6% пациенток, а через 12 месяцев у 67,7%. В 3 подгруппе наибольшая клиническая эффективность отмечена при проведении ЭП: частота формирования овуляторного состояния в результате проведения ЭП (91,2%) была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при ГК(75%) и МНГК(67,7%).

В 4 подгруппе ЭП проведена у 28 девушек, из них в возрасте 12-15 лет было 23 пациентки и в возрасте 16-18 лет - 5. У 2 – маточные кровотечения, у 18 – олигоменорея, у 8 – вторичная аменорея. Угревая сыпь у 16, гирсутизм у 14. Через 3 месяца после ЭП определено повышение ИН до нормальных возрастных показателей ($p < 0,05$). По данным УЗИ уменьшались объем яичников и число фолликулов в яичнике ($p < 0,05$). Отмечалось снижение уровня ЛГ, Те, К, повышение уровня Pг ($p < 0,001$). Выявлено снижение уровня адреналина ($p < 0,05$). Благоприятный эффект от проводимой терапии сохранялся в течение 2 и более лет у 85 % у пациенток. **ГК** проведена у 20 пациенток с олигоменореей в возрасте 16-18 лет. Угревая сыпь у 20, гирсутизм -

18. По данным УЗИ через 3 месяца после ГК уменьшались объем яичников и число фолликулов в яичнике ($p < 0,05$). Отмечалось снижение уровня ЛГ ($p < 0,05$). После лечения сохранялась тенденция к более высокому уровню T_e и низким – E_2 и P_r , по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). ГК не оказывала достоверного влияния на показатели КИГ и уровень адреналина. Овуляторные циклы выявлены по тестам функциональной диагностики через 6 месяцев после лечения у 35 % пациенток, а через 12 месяцев у 45%. Угревая сыпь уменьшилась через 1 месяц от начала ГК, через 3 месяца - полностью исчезла. Через 6 месяцев лечения незначительно уменьшился гирсутизм. 55% пациенток при наблюдении в течение 2 лет отмечены рецидивы олигоменореи, что вызвало необходимость продолжения терапии. **МНГК** проведена у 28 пациенток 4 подгруппы, из них в возрасте 12-15 лет - 23 девочки и в возрасте 16-18 лет - 5. У 6 - маточные кровотечения пубертатного периода, у 22 - олигоменорея, 16 - угревая сыпь. Через 3 месяца после МНГК ИН повысился до нормальных возрастных показателей ($p < 0,05$). МНГК не оказывала достоверного влияния на эхографическую структуру яичников. Отмечалось достоверное снижение уровня ЛГ, К ($p < 0,05$). Сохранялась тенденция к более высокому уровню T_e и низким - E_2 и P_r по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Выявлено снижение уровня адреналина ($p < 0,05$). Овуляторные циклы через 3-6 месяцев после лечения определены у 25% пациенток, а через 12 месяцев у 39,3%. В дальнейшем у 60,7% отмечены рецидивы олигоменореи и ановуляция, что потребовало продолжения лечения. В 4 подгруппе также отмечена эффективность ЭП: частота формирования овуляторного состояния в результате проведения ЭП (85%) была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при ГК(45%) и МНГК(39,3%).

Таким образом, наиболее эффективным методом коррекции СФПКЯ является ЭП, которая восстанавливает правильное функционирование ВНС, нормализует гормональный статус, показатели катехоламинов, способствуя формированию овуляторных циклов. Под действием ЭП улучшается структурная морфология яичников (по данным УЗИ). Улучшается соматическое здоровье пациенток.

В заключение следует отметить, что пациентки с СФПКЯ являются группой риска по развитию первичного бесплодия и нуждаются в проведении своевременных диспансерных мероприятий, направленных на раннюю диагностику и своевременное лечение, включающее комплексную коррекцию вегето-гормонального статуса.

ВЫВОДЫ:

1. Развитие СПКЯ у девочек сопряжено с периодом полового созревания, поэтому в практике детского гинеколога наиболее целесообразно использовать термин – СФПКЯ.
2. Основными клиническими признаками СФПКЯ являются нарушение темпов и последовательности полового 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 Pr), лежащие в основе формирования хронической ановуляции.

5. Формирование ПКЯ сопровождаются серьезными вегетативными расстройствами. Возможна их важная роль и в самом развитии поликистоза яичников.

6. При СФПКЯ у девочек-подростков имеются нарушения симпатoadренальной регуляции, которые взаимосвязаны с клиническими признаками.

7. Интерпретацию клинических признаков СФПКЯ необходимо проводить с комплексной оценкой вегето-гормонального статуса и особенностей симпатoadренальной регуляции.

8. Развитие нарушения адаптации и вегетато-гормонального равновесия на фоне хронического стресса является практически одним из основных звеньев в патогенезе СФПКЯ. Данный вывод обоснован факторным анализом при СФПКЯ и результатами проведенного биологического моделирования.

9. Проведенные нами эксперименты показали важную роль нарушения гормональной регуляции в патогенезе развития СПКЯ.

10. 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.

11. При проведении коррекции СФПКЯ необходимо использовать патогенетическую терапию, направленную на нормализацию вегето-гормональных нарушений.

12. Наиболее эффективным методом коррекции СФПКЯ является ЭП, которая оказывает влияние на гормональный, вегетативный фон, обмен катехоламинов, способствуя формированию регулярных овуляторных циклов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. К группе риска развития СПКЯ относятся подростки, имеющие нарушения адаптационно-компенсаторных возможностей организма. Расстройства вегетативной регуляции могут быть выявлены при проведении КИГ. Необходимо учитывать, что нормальные значения ИН в возрасте 12-15 лет в пределах $56,2 \text{ у.е.} < \text{ИН} < 67,8 \text{ у.е.}$, а в возрасте 16-18 лет -

46,4у.е.<ИН<65,2у.е. В данной группе необходимо проводить профилактические мероприятия с применением вегетокоррекции на фоне витаминотерапии и приема адаптогенов.

2. При клиническом обследовании пациенток с СФПКЯ необходимо обращать внимание на особенности физического и полового развития. При СФПКЯ имеются нарушение темпов, последовательности полового развития и фенотипическое расстройство гормонального статуса, что следует учитывать при формировании групп риска.

3. При проведении диспансеризации пациенток с СФПКЯ необходима комплексная оценка вегето-гормонального статуса, с определением ИВТ и ВР.

4. Лечение СФПКЯ рекомендуется проводить на фоне коррекции вегетативного статуса. У подростков целесообразно использовать ЭП с применением разработанных нами базовых акупунктурных рецептов. При отсутствии практической возможности применения ЭП назначаются медикаментозные вегетокорректоры. Разработанный нами способ лечения СФПКЯ применением ЭП может использоваться в поликлинических условиях у пациенток, имеющих противопоказания к назначению гормональных препаратов или аллергические реакции на лекарственные средства.

5. Однократное нанесение 1,5 мг 17 β - эстрадиола, в виде геля, на кожу брюшной стенки неполовозрелым самкам крыс линии Vistar, в сочетании с применением стрессорного фактора в течение 1 месяца, вызывает в половозрелом возрасте (120 дней) формирование ПКЯ на фоне множественной атрезии фолликулов различной степени зрелости и гиперпластических изменений в эндометрии. Предлагаемый способ моделирования ПКЯ обеспечивает развитие ПКЯ у неполовозрелых крыс, что соответствует формированию СПКЯ в периоде полового созревания у девочек-подростков. Данный способ моделирования может быть использован при разработке новых методов лечения при СФПКЯ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Чеботарева Ю.Ю., Юровская В.П., Евдокимова Е.П., Семенченко И.Б. Состояние репродуктивной системы девочек-подростков при воспалительных заболеваниях мочеполового тракта // Современные антибактериальные стратегии в акушерстве, гинекологии и педиатрии. Научно-практическая конференция. - Ростов-на-Дону. - 2001. - С.32.

2. Чеботарева Ю.Ю., Давиденко А.А., Полукеева С.Н. Диагностические возможности краниографии при обследовании девочек с патологическим пубертатом // Сборник материалов медицинской научно-практической конференции, посвященной празднованию 80-летия Городской больницы №1 им. Семашко. - Ростов-на-Дону. - 2002.- С.21.

3. Чеботарева Ю.Ю., Перепечай И.В., Костоева З.А. Ранняя диагностика патологии половой системы у девочек методом эхографии // Сборник материалов медицинской научно-практической конференции, посвященной празднованию 80-летия Городской больницы №1 им. Семашко. - Ростов-на-Дону.- 2002.- С.21.

4. Юровская В.П., Чеботарева Ю.Ю., Костоева З.А. Некоторые аспекты прогнозирования дисфункции яичников у девочек-подростков // Сборник материалов медицинской научно-практической конференции, посвященной празднованию 80-летия Городской больницы №1 им. Семашко. - Ростов-на-Дону. - 2002.- С.22.

5. Юровская В.П., Чеботарева Ю.Ю., Кочеткова И.П., Костоева З.А. Профилактика репродуктивных нарушений в периоде детства // V международная конференция «Здоровье, труд, отдых в XXI веке (профилактика, лечение, реабилитация в различные периоды жизни человека)».- Москва. - 2002. - С.22-25.

6. Чернышев В.Н., Юровская В.П., Чеботарева Ю.Ю., Кочеткова И.П., Павленко В.Д. Состояние репродуктивного здоровья и принципы реабилитации репродуктивной функции у девочек-подростков с вегето-сосудистыми нарушениями // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Часть 2.- Москва. - 2002.- С.457-458.

7. Юровская В.П., Чеботарева Ю.Ю., Евдокимова Е.П., Костоева З.А. Состояние репродуктивного здоровья у девочек с неблагоприятным социальным анамнезом // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Часть 2.-Москва. - 2002.- С.469-470.

8.Чеботарева Ю.Ю., Костоева З.А, Пятов А.Ю., Кочеткова И.П. Состояние репродуктивного здоровья у девочек с патологией желудочно-кишечного тракта // Сборник работ 68-й итоговой научной сессии КГМУ и отделения медико-биологических наук Центрально-Черноземного научного центра РАМН. - часть I. - Курск. - 2002. – С.360-361.

9. Юровская В.П., Евдокимова Е.П., Чеботарева Ю.Ю., Семенченко И.Б., Кочеткова И.П. Возрастные особенности половых органов девочек // Методические рекомендации для ординаторов и студентов. Ростов-на-Дону, 2002. -16 с.

10. Юровская В. П., Чеботарева Ю.Ю, Е.П. Евдокимова. Особенности прогнозирования становления репродуктивной функции // Тезисы докладов 7-й Поволжской научно-практической конференции «Пути сохранения репродуктивного здоровья женщин». - Волгоград. - 2002. – С. 32-33.

11. Юровская В. П., Чеботарева Ю.Ю, Е.П. Евдокимова. Нарушение становления репродуктивной функции у девочек с вегето-сосудистыми дистониями // Тезисы докладов 7-й Поволжской научно-практической конференции «Пути сохранения репродуктивного здоровья женщин».- Волгоград. - 2002.- С.74.

12. Юровская В.П., Чеботарева Ю.Ю., Евдокимова Е.П. Деонтологические проблемы современной детской гинекологии // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Материалы научно-практической конференции.- Ростов-на-Дону.- 2003.- С.149.

13. Чеботарева Ю.Ю., Батов А.В., Палеева И.В, Безматерных И.И. Некоторые аспекты влияния вегето-сосудистых нарушений на течение периода полового созревания у девочек-подростков // Сборник материалов

научно-практической конференции педиатров Юга России «Актуальные вопросы педиатрии». - Ростов-на-Дону. - 2003. - С.83.

14. Yurovskaya V.P., Chebotareva Y.Y., Evdokimova E.P., Kostoeva Z.A. Influence of the disadvantageous social ambience on reproductive health. Environment and human health . - 2003. - P.321-322.

15. Чеботарева Ю.Ю. Некоторые особенности вегето-гормональных взаимоотношений у девочек-подростков с нарушением становления менструального цикла // Современные проблемы детской и подростковой гинекологии в России Сборник научных трудов, СПб.- 2003.- С.200.

16. Чеботарева Ю.Ю., Яценко Т. А. Гинекология детского и подросткового возраста // Ростов-на-Дону: Изд-во «Феникс», 2003. - 384 с.

17. Юровская В.П., Соколов В.В., Чеботарева Ю.Ю., Чаплыгина Е.В. Некоторые варианты краниометрии при нарушении становления репродуктивной функции // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Материалы научно-практической конференции. - Ростов-на-Дону. - 2003. - С.147.

18.Чеботарева Ю.Ю. Применение циклической рефлексотерапии при нарушении становления репродуктивной функции у девочек-подростков // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Материалы научно-практической конференции. - Ростов-на-Дону. - 2003. - С.134-136.

19. Чеботарева Ю.Ю., Перепечай И.В. Эхографические особенности при нарушениях становления менструального цикла у девочек-подростков // Российский ультразвуковой журнал. - том 4. - № 2. - 2003. - С.207.

20. Юровская В.П., Чеботарева Ю.Ю., Шевченко Г.А., Калинина И.Ю. Состояние половой системы у девочек с хроническими гастродуоденитами // Современные проблемы педиатрии. Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.Г. Шовкун. - Ростов-на-Дону. - 2004.- С.199.

21. Юровская В.П., Чеботарева Ю.Ю., Евдокимова Е.П., Семенченко И.Б. Анализ факторов риска возникновения синдрома поликистозных яичников // Современные проблемы педиатрии. Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.Г. Шовкун. - Ростов-на-Дону. - 2004.- С.206

22. Юровская В.П., Чеботарева Ю.Ю., Шевченко Г.А. Некоторые патогенетические аспекты формирования репродуктивной патологии при заболеваниях органов пищеварения // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». - Москва. - 2004. - С.541-542.

23. Чеботарева Ю.Ю., Юровская В.П. Лечение синдрома поликистозных яичников в подростковом возрасте // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и педиатрии. Материалы научно-практической конференции, посвященной памяти и 60-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Николая Владимировича Рымашевского. - Ростов-на-Дону. - 2004. - С.20.

24.Чеботарева Ю.Ю., Павленко В.Д., Шевченко Г.А. Некоторые аспекты формирования репродуктивных нарушений при патологии органов пищеварения // Материалы I конференции врачей общей практики (Семейных врачей) Южного федерального округа. - Ростов-на-Дону. - 2004.- С.61.

25.Соколов В.В., Чеботарева Ю.Ю., Ермашева С.В. Конституциональные особенности при синдроме поликистозных яичников // Сборник научных трудов К 80-летию профессора Петра Федоровича Степанова. - Смоленск. - 2004.- С.208-211.

26.Юрковская В.П., Чеботарева Ю.Ю., Шевченко Г.А. Вегето-гормональные особенности формирования репродуктивных нарушений у девочек-подростков // IV научная сессия Рост ГМУ. - Ростов-на-Дону. - 2004. - С.232.

27. Юрковская В.П., Чеботарева Ю.Ю., Шевченко Г.А. Некоторые особенности состояния репродуктивного здоровья девочек-подростков с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта // IV научная сессия Рост ГМУ. - Ростов-на-Дону. - 2004. - С.234.

28.Юрковская В.П., Чеботарева Ю.Ю., Шевченко Г.А. Прогнозирование репродуктивной дисфункции в пубертате // НПК «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». - Ростов-на-Дону.- 2005.- С.20.

29.Соколов В.В., Чеботарева Ю.Ю., Ермашева С.В. Особенности анатомических компонентов сомы у девушек 16-18 лет при синдроме формирования поликистозных яичников // Проблемы возрастной и спортивной антропологии - Смоленск. - 2005. - С.132.

30.Чеботарева Ю.Ю. Некоторые аспекты патогенеза синдрома поликистозных яичников // Обмен веществ при адаптации и повреждении: труды IV-й межвузовской международной конференции. - Ростов-на-Дону. - 2005. - С.212-213.

31.Чеботарева Ю.Ю., Ветрова Н.В. Некоторые варианты лечения альгоменореи у подростков // Обмен веществ при адаптации и повреждении: труды IV-й межвузовской международной конференции. - Ростов-на-Дону. - 2005.- С.213.

32.Юрковская В.П., Чеботарева Ю.Ю., Кочеткова И.П., Павленко В.Д. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний на становление репродуктивного цикла у девочек-подростков // Перинатальные инфекции лечить или нет? Научно-практическая конференция. - Ростов-на-Дону. - 2006. - С.9.

33.Чеботарева Ю.Ю., Казакова Ю.А., Полукеева С.Н., Данильченко Т.Н. Репродуктивное здоровье девочек-подростков по данным профилактических осмотров // Перинатальные инфекции лечить или нет? Научно-практическая конференция.- Ростов-на-Дону. - 2006. - С.74.

34.Чеботарева Ю.Ю. Соматотипологические особенности девушек-подростков при нарушении становления репродуктивной функции // Международный конгресс «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии».- Москва. - 2006.- С.211.

35.Чеботарева Ю.Ю. Эффективность применения вегеторегуляции при синдроме формирующихся поликистозных яичников у девочек-подростков //

Международный конгресс «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии». - Москва. - 2006.- С.211-212.

36. Юровская В.П., Чеботарева Ю.Ю., Шевченко Г.А., Павленко В.Д. Некоторые патогенетические аспекты формирования репродуктивной патологии при заболеваниях органов пищеварения // Материалы 8 Российского форума «Мать и дитя». - Москва. - 2006. - С.557.

37. Чеботарева Ю.Ю. Некоторые варианты лечения синдрома поликистозных яичников в подростковом возрасте // Материалы 8 Российского форума «Мать и дитя».- Москва. – 2006. - С.559-560.

38. Чеботарева Ю.Ю. Применение фитопрепаратов при лечении гипоменструального синдрома у девочек-подростков // Материалы 8 Российского форума «Мать и дитя».- Москва. - 2006 - С.559.

39. Юровская В.П., Чеботарева Ю.Ю., Шевченко Г.А. Особенности прогнозирования репродуктивной дисфункции у девочек-подростков // Материалы 8 Российского форума «Мать и дитя».- Москва. - 2006. - С.673

40. Чеботарева Ю.Ю., Хашагульгова Х.У. Некоторые особенности неспецифической резистентности при преждевременном телархе у девочек дошкольного возраста // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. - Москва. - 2008.- С.512.

41. *Чеботарева Ю.Ю. Возможность применения электроакупунктуры при синдроме формирующихся поликистозных яичников // Кубанский научный медицинский вестник.- 2008.-№3-4. - С.162-165.

42.*Чеботарева Ю.Ю. Некоторые особенности вегетативной регуляции и показатели катехоламинов при синдроме формирующихся поликистозных яичников // Кубанский научный медицинский вестник.- 2008.-№ 6. - С.92-95.

43. *Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г. Морфологические особенности формирования поликистоза яичников в зависимости от методов биологического моделирования // Кубанский научный медицинский вестник.- 2008.-№6. - С.95-98.

44. Пат. 2337411 Российская Федерация, МПК G09В 23/28. Способ моделирования поликистозных яичников / Чеботарева Ю.Ю., Юровская В.П., Овсянников В.Г.; патентообладатели: Чеботарева Ю.Ю., Юровская В.П., Овсянников В.Г. - № 2007114377/14, заявл. 16.04.2007; опубл. 27.10.2008 Бюл. № 30.

45.*Чеботарева Ю.Ю. Некоторые аспекты применения препарата, содержащего дроспиренон+этинилэстрадиол, при формирующемся синдроме поликистозных яичников у девочек-подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2009.- №2.- С.35- 40.

46.*Чеботарева Ю.Ю. Некоторые аспекты прогнозирования и первичной профилактики синдрома формирующихся поликистозных яичников// Кубанский научный медицинский вестник.- 2009.- №1. - С.123-126.

47.*Чеботарева Ю.Ю. Особенности соматического здоровья и половое развитие при синдроме формирующихся поликистозных яичников // Кубанский научный медицинский вестник.- 2009.- №2. - С.133-137.

48.*Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г. Моделирование поликистоза яичников // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2009. - № 3. - С. 29-31.

49.*Чеботарева Ю.Ю., Кочеткова И.П. Особенности адаптационных реакций у пациенток с синдромом поликистозных яичников // Кубанский медицинский вестник. - 2009.-№5. - С.132-134.

50.*Чеботарева Ю.Ю., Хашагульгова Х.У. Некоторые особенности неспецифической резистентности и варианты коррекции при преждевременном телархе // Кубанский медицинский вестник. - 2009.- №5. - С.135-136.

*- журналы, рекомендуемые ВАК РФ для опубликования материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (медицинские науки).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВР	Вегетативная реактивность
ВНС	Вегетативная нервная система
ГА	Гиперандрогения
ГК	Гормональная коррекция
ГГЯС	Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система
ГЧ	Гирсутное число
Е ₂	Эстрадиол
ИВТ	Исходный вегетативный тонус
ИМТ	Индекс массы тела
ИН	Индекс напряжения
ИЧ	Индифферентное число
К	Кортизол
КИГ	Кардиоинтервалография
КОК	Комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	Лютеинизирующий гормон
ЛФК	Лечебная физкультура
МНГК	Медикаментозная негормональная коррекция
МФЯ	Мультифолликулярные яичники
ПКЯ	Поликистозные яичники
ПРЛ	Пролактин
РТ	Рефлексотерапия
СПКЯ	Синдром поликистозных яичников
СПР	Стадии полового развития
СФПКЯ	Синдром формирующихся поликистозных яичников
Те	Тестостерон
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ЧБД	Часто болеющие дети
ЭП	Электропунктура
Pr	Прогестерон