

Оптимизация методов диагностики и лечения женщин репродуктивного периода с гиперандрогенией различного генеза в сочетании с дисплазией соединительной ткани

И.Ю.Ильина¹, С.В.Юмина², Ю.Э.Доброхотова¹

¹Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии Московского факультета, Москва (зав. кафедрой – проф. Ю.Э.Доброхотова);

²Медицинский центр «Медина», Раменское Московской области (главный врач – К.С.Трофимов)

Целью данной работы явилось изучение влияния гиперандрогении различного генеза на процессы метаболизма соединительной ткани у женщин репродуктивного возраста. Наблюдается повышение коллагенолиза у женщин с дисплазией соединительной ткани и без нее в сочетании с гиперандрогенией различного генеза по сравнению с женщинами с дисплазией соединительной ткани и без гормональных нарушений. Отмечается зависимость степени разрушения коллагена от уровня андрогенов.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, коллаген, гиперандрогения, гипостроения

Optimization of diagnosis and treatment of women of reproductive age with hyperandrogenia combined with connective tissue dysplasia

I.Yu.Ilyina¹, S.V.Yumina², Yu.E.Dobrokhotova¹

¹N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Moscow Faculty, Moscow (Head of the Department – Prof. Yu.E.Dobrokhotova);

²«Medina» Medical Center, Ramenskoye, Moscow Region (Chief Doctor – K.S.Trofimov)

The aim of this work was the study of hyperandrogenia of different genesis' influence on metabolism processes of connective tissue in women of reproductive age. There was observed the raise of collagen destruction in women with dysplasia of connective tissue and without it in combination with hyperandrogenia of different genesis in comparison with women with dysplasia of connective tissue and without hormone disorders. It should be noticed that the degree of collagen destruction depends on the androgen level.

Key words: connective tissue dysplasia, collagen, hyperandrogenia, hyperestrogenia

До настоящего времени ведутся споры о причинах развития пролапса гениталий. И на сегодняшний день нет единого мнения относительно этиологии и патогенеза данного заболевания [1].

Для корреспонденции:

Юмина Светлана Викторовна, врач акушер-гинеколог медицинского центра «Медина»

Адрес: 140100, г. Раменское Московской обл., ул. Михалева, 49А

Телефон: (496) 461-6142

E-mail: alisie72@mail.ru

Статья поступила 09.11.2009 г., принята к печати 23.06.2010 г.

В последнее время широкое распространение получила теория системной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) как ведущей причины пролапсов. Под ДСТ понимают любое наследственно обусловленное снижение прочности соединительной ткани вследствие аномалии ее строения. Важными диагностическими критериями для постановки диагноза являются искривление позвоночника, астеническая форма грудной клетки, гипотония, гипотрофия, плоскостопие, гипермобильность суставов, миопия, астигматизм, пролапс митрального клапана, нефроптоз и др. (так называемые недифференцированные соединительнотканые

дисплазии, степень выраженности которых оценивается в баллах) [2].

Также пролапс гениталий является во многом гормонозависимым заболеванием [3, 4]. Рецепторы к эстрогенам, гестагенам и андрогенам обнаружены в слизистой оболочке и мышечных слоях стенки влагалища, эпителиальной, мышечной, соединительной и сосудистой ткани структур уретры, в детрузоре, в мышцах тазового дна, в круглой маточной связке, в соединительнотканых структурах малого таза [3, 4].

На фоне дефицита эстрогенов развиваются атрофические процессы в эстрогензависимых тканях нижних отделов мочеполовой системы [4–8]. Это приводит к тому, что в уретрии и вагинальном эпителии снижаются пролиферативные процессы, уменьшается эластичность уретры и васкуляризация ее подслизистого слоя [4, 6, 8]. Кроме того, эстрогены оказывают существенное влияние на нервно-мышечную систему влагалища с последующей нормализацией тонуса и сократительной активности его стенок, а эстрогенный дефицит может служить причиной атонии влагалищной стенки и развития пролапса гениталий [9]. Также доказано значительное влияние эстрогенов на метаболизм коллагена в тазовой соединительной фасции, которое связано с повышением как его синтеза, так и деградации.

Полагают, что андрогены также влияют на урогенитальный тракт, так как в стенке влагалища (особенно в его нижней трети), уретре и мочевом пузыре находятся рецепторы к андрогенам [10]. Локализация и плотность рецепторов к андрогенам может изменяться в течение жизни, то есть плотность рецепторов уменьшается с возрастом [10] или увеличивается на фоне терапии [11]. В результате гипоестрогении и гиперандрогении происходит уменьшение уровня коллагена в соединительной ткани тазового дна, что может приводить к пролапсу гениталий и, как следствие, к развитию стрессового и/или императивного недержания мочи [4].

Пациенты и методы

На основании изложенного с целью изучения влияния гормональных нарушений на процессы метаболизма соединительной ткани и выявления групп риска по развитию нестойкости мышц тазового дна у женщин репродуктивного возраста в сочетании с дисплазией соединительной ткани и без нее нами были проведены общеклиническое, гинекологическое и специальные методы исследования, определение гормонального статуса (ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол, тестостерон свободный, ДГЭАС, 17-ОН-прогестерон, ТТГ, Т3 свободный, Т4 свободный); определение С-концевых телопептидов в сыворотке крови, образующихся при деградации коллагена 1 типа.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего была обследована 151 пациентка в возрасте 21–45 лет с пролапсом гениталий различной степени выраженности. В основном у обследованных женщин наблюдалась гиперандрогения различного генеза. Следует отметить, что встречаемость пролапса половых органов в процентном соотношении оказалась выше у женщин с гормональными

нарушениями (как у пациенток с ДСТ, так и без нее). В анамнезе к акушерскому пособию в родах прибегали чаще у женщин с ДСТ, незначительно реже – у женщин без ДСТ, причем при наличии гормональных нарушений это пособие проводили чаще.

Было выделено 2 группы. В 1-ю группу входили 50 (33,1%) женщин с признаками дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Выраженность дисплазии соединительной ткани у них оказалась умеренной, что составило от 10 до 16 баллов (в среднем 12 баллов): подгруппа 1А (64%) – с нормальным гормональным фоном, подгруппа 1В (36%) – в сочетании с гиперандрогенией. Во 2-й группе оказались пациентки без признаков дисплазии соединительной ткани (101 пациентка – 66,9%), которые также были поделены на две подгруппы: подгруппа 2А (56,4%) – без гормональных нарушений и подгруппа 2В (43,6%) – в сочетании с гиперандрогенией.

Все женщины получали базисную терапию, а в подгруппах 1В и 2В – комбинированное лечение (базисную и гормональную терапию).

Для стабилизации синтеза коллагена и других компонентов соединительной ткани, стимуляции метаболических и коррекции биоэнергетических процессов (базисная терапия) [12] применяли следующие препараты: аскорбиновая кислота 1,0 г в день и магния оротата дигидрат по 0,5 г 3 раза в день 2 мес; после 2 мес приема данных препаратов делали перерыв на 1–2 мес, далее прием возобновляли. Все женщины также выполняли гимнастику для интимных мышц. Всего лечение было назначено на 1 год.

Гормональное лечение включало в себя назначение комбинированных оральных контрацептивов с антиандрогенным эффектом по контрацептивной схеме. При врожденной дисплазии коры надпочечников – дексаметазон 0,25–0,5 мг ежедневно в течение двух-трех месяцев до нормализации показателей 17-ОН-прогестерона. Мониторинг за результатами лечения проводили через 3 мес, 6 мес и 1 год.

В результате гормонального мониторинга назначенного лечения получили следующие результаты (статистическая обработка полученной информации проводилась с помощью электронных таблиц Microsoft Excel 7,0 для MS-Windows-98 с использованием стандартных пакетов программ).

В 1А подгруппе (женщины с ДСТ и нормальным гормональным фоном) уровень эстрадиола составил до лечения $298,5 \pm 36,7$ пкмоль/л; через 3 мес лечения – $302,7 \pm 22,7$ пкмоль/л, через 6 мес – $299 \pm 21,8$ пкмоль/л, через 1 год – $312 \pm 22,3$ пкмоль/л. В 1В подгруппе (ДСТ и гиперандрогения) уровень эстрадиола изначально был $267,8 \pm 79,52$ пкмоль/л; через 3 мес на фоне лечения – $345 \pm 64,2$ пкмоль/л, через 6 мес – $342 \pm 62,2$ пкмоль/л, через 1 год – $402 \pm 56,1$ пкмоль/л. Во 2А подгруппе (без ДСТ и без гормональных нарушений) эстрадиол выглядел следующим образом: до лечения – $489,3 \pm 96,3$ пкмоль/л; через 3 мес на фоне лечения – $492 \pm 76,2$ пкмоль/л, через 6 мес – $485 \pm 68,1$ пкмоль/л, через 1 год – $498 \pm 65,7$ пкмоль/л. Во 2В подгруппе (женщины с гиперандрогенией и без ДСТ) исходный уровень эстрадиола составил $300,3 \pm 49,2$ пкмоль/л; через 3 мес на фоне лечения – $398 \pm 38,2$ пкмоль/л, через 6 мес – $410 \pm 36,3$, через 1 год – $420 \pm 28,2$ пкмоль/л.

Анализируя полученные данные, мы отметили, что до лечения уровень эстрадиола был ниже у женщин с дисплазией

соединительной ткани, причем более низкий – у пациенток с гормональными нарушениями (гиперандрогенией). Данная закономерность также наблюдается и у пациенток без патологии соединительной ткани. На фоне лечения количество эстрадиола равномерно растет более выражено в группе с изначально низким уровнем эстрадиола.

При мониторинге свободного тестостерона получили следующие результаты: в 1А подгруппе (женщины с ДСТ и нормальным гормональным фоном) уровень свободного тестостерона до лечения составил $3,2 \pm 0,64$ пг/мл; через 3 мес на фоне лечения – $3,1 \pm 0,54$ пг/мл, через 6 мес – $2,8 \pm 0,54$ пг/мл, через 1 год – $2,5 \pm 0,64$ пг/мл. В 1В подгруппе (ДСТ и гиперандрогения) изначальный уровень свободного тестостерона был $7,5 \pm 0,4$ пг/мл, через 3 мес на фоне лечения – $5,9 \pm 0,3$ пг/мл, через 6 мес – $4,7 \pm 0,3$ пг/мл, через 1 год – $3,9 \pm 0,2$ пг/мл. Во 2А подгруппе (без ДСТ и без гормональных нарушений) до лечения – $2,1 \pm 0,46$ пг/мл, через 3 мес на фоне терапии – $2,4 \pm 0,54$ пг/мл, через 6 мес – $2,4 \pm 0,5$ пг/мл, через 1 год – $2,2 \pm 0,2$ пг/мл. Во 2В подгруппе (женщины с гиперандрогенией и без ДСТ) уровни свободного тестостерона выглядели так: до начала лечения – $5,9 \pm 0,47$ пг/мл, через 3 мес проведения терапии – $5,2 \pm 0,4$ пг/мл, через 6 мес – $4,9 \pm 0,5$ пг/мл, через 1 год – $3,89 \pm 0,3$ пг/мл.

Сравнивая данные результаты, обнаружили, что количество свободного тестостерона выше у пациенток с гормональными нарушениями, и на фоне лечения уровень его постепенно нормализуется. Достоверные изменения ($p < 0,05$) наблюдаются у женщин с дисплазией соединительной ткани в сочетании с гормональными нарушениями уже через 6 мес проводимой терапии, у женщин с гормональными нарушениями и без патологии соединительной ткани – через 12 мес.

При исследовании уровней ДГЭАС до лечения и на фоне проводимого лечения получили следующие результаты: в 1А подгруппе (женщины с ДСТ и нормальным гормональным фоном) до лечения уровень ДГЭАС составил $4,5 \pm 0,78$ мкмоль/л, через 3 мес проводимого лечения – $4,6 \pm 0,7$ мкмоль/л, через 6 мес – $5,47 \pm 0,6$ мкмоль/л, через 1 год – $5,38 \pm 0,6$ мкмоль/л. В 1В подгруппе (ДСТ и гиперандрогения) до лечения – $8,3 \pm 1,2$ мкмоль/л, через 3 мес на фоне лечения – $7,0 \pm 1,6$ мкмоль/л, через 6 мес лечения – $5,1 \pm 1,3$ мкмоль/л, через 1 год – $4,8 \pm 1,1$ мкмоль/л. Во 2А подгруппе (без ДСТ и без гормональных нарушений) до лечения уровень ДГЭАС составил $5,47 \pm 0,3$ мкмоль/л; через 3 мес на фоне проводимой терапии – $5,1 \pm 0,7$ мкмоль/л, через 6 мес – $5,2 \pm 0,6$ мкмоль/л, через 1 год – $4,21 \pm 0,6$ мкмоль/л. Во 2В подгруппе (женщины с гиперандрогенией и без ДСТ) до лечения – $5,38 \pm 0,47$ мкмоль/л; через 3 мес лечения – $4,8 \pm 0,6$ мкмоль/л, через 6 мес – $4,9 \pm 0,5$ мкмоль/л, через 12 мес – $4,2 \pm 0,4$ мкмоль/л.

Аналогичная ситуация наблюдается при получении уровней 17-ОН-прогестерона: в 1А подгруппе (женщины с ДСТ и нормальным гормональным фоном) его уровень составил $2,2 \pm 0,34$ нмоль/л, через 3 мес на фоне проводимой терапии – $2,2 \pm 0,4$ нмоль/л, через 6 мес – $2,1 \pm 0,3$ нмоль/л, через 1 год – $1,9 \pm 0,3$ нмоль/л. В 1В группе (ДСТ и гиперандрогения) до лечения уровень 17-ОН-прогестерона был $2,5 \pm 0,7$ нмоль/л, через 3 мес лечения – $2,1 \pm 0,6$ нмоль/л, через 6 мес – $2,2 \pm 0,5$ нмоль/л, через 12 мес – $2,0 \pm 0,4$ нмоль/л.

Во 2А подгруппе (без ДСТ и без гормональных нарушений) до начала лечения – $1,9 \pm 0,32$ нмоль/л, через 3 мес на фоне лечения – $1,8 \pm 0,3$ нмоль/л, через 6 мес – $1,5 \pm 0,3$ нмоль/л, через 1 год – $1,7 \pm 0,2$ нмоль/л. Во 2В подгруппе (женщины с гиперандрогенией и без ДСТ) уровень 17-ОН-прогестерона до лечения составил $4,4 \pm 0,58$ нмоль/л, через 3 мес проводимого лечения – $3,5 \pm 0,5$ нмоль/л, через 6 мес – $3,0 \pm 0,4$ нмоль/л, через 1 год – $2,1 \pm 0,3$ нмоль/л.

При анализе показателей ДГЭАС и 17-ОН-прогестерона наблюдается та же тенденция, что и при изменении количества свободного тестостерона на фоне лечения: то есть количество этих андрогенов выше у пациенток с гормональными нарушениями и на фоне лечения их уровень постепенно нормализуется, а достоверные изменения ($p < 0,05$) наблюдаются у женщин с дисплазией соединительной ткани и гормональными нарушениями в ДГЭАС через 6 мес, у женщин без патологии соединительной ткани, но с гормональными нарушениями в 17-ОН-прогестероне – через 12 мес ($p < 0,05$). Причем уровень ДГЭАС изначально выше в 1В подгруппе (в нее вошли женщины с признаками ДСТ и гормональными нарушениями), чем в подгруппе без дисплазии соединительной ткани. А изначальный уровень 17-ОН-прогестерона выше во 2В подгруппе, то есть у женщин с гормональными нарушениями без признаков дисплазии соединительной ткани.

Также в нашей работе мы исследовали уровень С-концевых тепопептидов, образующихся при деградации коллагена первого типа, с целью определения степени распада коллагена у обследуемых пациенток.

По представленным на рисунке результатам видно, что уровень С-концевых тепопептидов до начала лечения выше у женщин с дисплазией соединительной ткани. Это говорит о повышенном коллагеноразрушении у данной категории больных. Причем этот показатель выше у пациенток с гиперандрогенией. На фоне лечения у женщин с ДСТ уровень С-концевых тепопептидов снижается, причем достоверные изменения ($p < 0,05$) наблюдаются через 6 мес лечения в подгруппе с признаками ДСТ и гормональными нарушениями. У пациенток без дисплазии соединительной ткани на фоне нормального уровня гормонов изменений в распаде коллагена

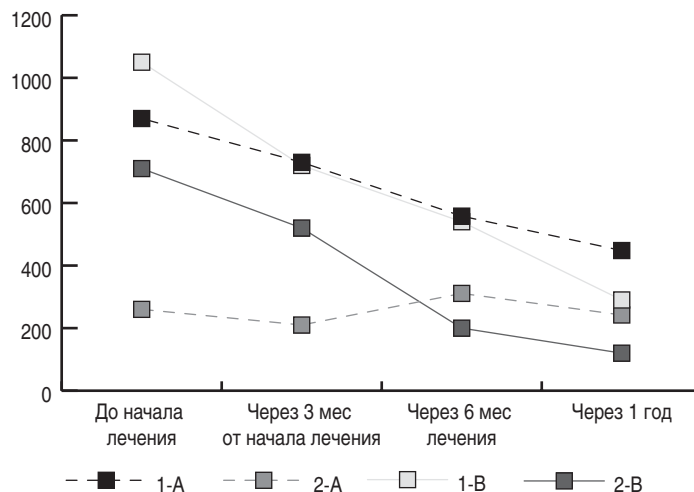


Рисунок. Сравнительный анализ результатов С-концевых тепопептидов у женщин с дисплазией соединительной ткани и без нее до лечения и на фоне метаболической терапии или без нее.

на практически нет, и при проведении базисной терапии его показатели практически не изменяются. У пациенток без ДСТ, но с гиперандрогенией, распад коллагена выше, чем у пациенток без патологии соединительной ткани с нормальным гормональным фоном. Во время комбинированного лечения уровень С-концевых телопептидов в этой подгруппе снижается до достоверных изменений через 6 мес лечения ($p < 0,05$). На фоне базисной метаболической терапии в 1А подгруппе (женщины с ДСТ и нормальным гормональным фоном) уровень коллагена постепенно снижается, но эти результаты недостоверны. А в 1В подгруппе наблюдаются наилучшие результаты лечения (в эту подгруппу вошли женщины с дисплазией соединительной ткани и гиперандрогенией, им проводилась сочетанная терапия). Во 2А подгруппе, которая состоит из женщин без дисплазии соединительной ткани и с нормальным гормональным фоном, уровень коллагеноразрушения на фоне лечения снижается, но не существенно. Во 2В подгруппе (пациентки с гормональными нарушениями без признаков ДСТ) на фоне комбинированного лечения уровень коллагеноразрушения уменьшается равномерно со снижением уровней андрогенов (свободного тестостерона, ДГЭАС, 17-ОН-прогестерона), а уровень эстрадиола несколько повышается. Достоверные результаты ($p < 0,05$) в снижении коллагеноразрушения появляются через 6 мес.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у женщин репродуктивного возраста с дисплазией соединительной ткани в сочетании с гиперандрогенией различного генеза наблюдается повышение уровня С-концевых телопептидов по сравнению с женщинами с ДСТ и без гормональных нарушений, что является показателем повышенного разрушения коллагена 1 типа у данной категории пациенток; отмечается зависимость степени разрушения коллагена от уровня андрогенов. У женщин без патологии соединительной ткани и с гиперандрогенией различного генеза уровень распада коллагена выше в сравнении со здоровыми женщинами, что, возможно, связано с пониженным уровнем эстрадиола у данной категории женщин (то есть женщины с гиперандрогенией попадают в группу риска по развитию несостоятельности мышц тазового дна). Новый комплексный подход, направленный на восстановление различных нарушений, характерных для женщин с пролапсом гениталий в сочетании с ДСТ и без нее с наличием гормональных нарушений, включающий назначение базисной терапии в сочетании с гормональной

коррекцией, позволяет максимально воздействовать на улучшение процессов коллагенообразования. Это позволит отсрочить манифестацию пролапса и препятствовать дальнейшему прогрессированию заболевания.

Литература

1. Радзинский В.Е. Перинеология. – М: Медицинское информационное агентство, 2006. – С.14–91.
2. Буянова С.Н., Смольнова Т.Ю., Иоселиани М.Н., Куликов В.Ф. К патогенезу опущения и выпадения внутренних половых органов // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. – 1998. – №1. – С.18–19.
3. Ильина И.Ю. Оптимизация хирургической коррекции генитального пролапса. Автореф. дис. к.м.н. – М., 2003. – 12 с.
4. Staskin D.R., Zimmerh P.E., Hadly H.R. The patophysiology of the stress incontinence// Urol. Clin. North Am. – 1985. – V.12. – P.271.
5. Тихомирова Е.В. Урогенитальные расстройства. Перименопауза и урогенитальные расстройства // Consilium medicum. – 2006. – Т.8. – №6. –12 с.
6. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерии. – М: Медицинское информационное агентство, 2001. – С.9–140.
7. Серов В.Н., Кожин А.А., Прилепская В.Н. Клинико-физиологические основы гинекологической эндокринологии. – Ростов-на-Дону: Эверест, 1998. – 232 с.
8. Макаров О.В., Сметник В.П., Доброхотова Ю.Э. Синдром постгистерэктомии. – М: ОАО «Чертановская типография», 2000. – С.10–75.
9. Костючек Д.Ф., Горделадзе А.С., Клюковкина А.С. Вопросы патогенеза элонгации шейки матки (клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование) // Журн. акуш. и женск. бол. – 2005. – Т.54. – №3. – С.4–11.
10. Carlstrom K., Karlgren E., Furuholm M. et al. Effect of intravaginal estrogen treatment upon the vaginal absorbtion of conjugated equin estrogens // Maturitas. – 1982. – №4. – P.277–283.
11. Motorola J.F., Yeu S.S. The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrine metabolic parameters in postmenopausal women // Clin. Endocrinol. Metabol. – 1990. – №71. – P.696–704.
12. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. – Омск: ООО «Типография БЛАНКОМ», 2007. – С.11–47.

Информация об авторах:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Московского факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117197, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-4033

Ильина Ирина Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии Московского факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117197, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 237-4033
ilyina@mail.ru