

УДК 618.11—006.37

Р. П. МИРИМАНОВА, Э. Г. ВЕЙНБЕРГ, Э. М. БРОНШТЕЙН, Н. И. НИБЛАДЗЕ,  
Л. И. КЕРЕСЕЛИДЗЕКЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ  
ПОЛИКИСТОЗНОМ ПЕРЕРОЖДЕНИИ ЯИЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ  
ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПУБЕРТАТНОГО  
ВОЗРАСТА

Клинико-морфологическое исследование, проведенное авторами, посвящено актуальной проблеме—эндокринным нарушениям женского организма, сопровождающимся поликистозным перерождением яичников. Рациональным зерном работы является предположение о возможности суждения о морфологическом состоянии яичника без морфологического изучения его, а лишь на основе разработанных критериев гормональных показателей.

Как ранее отмечалось [1, 2, 3], у многих больных, страдающих гипоталамическим синдромом пубертатного возраста (именуемым также «юношеским базофилизмом», «юношеским гиперкортицизмом», «пубертатно-юношеским диспитуитаризмом» и др.), помимо функциональных овариальных нарушений, рентгенологически определялись выраженные анатомические изменения в яичниках по типу их поликистозного перерождения.

В настоящем сообщении обсуждаются морфологические особенности овариальной ткани в сопоставлении с клиническими проявлениями заболевания у 38 больных гипоталамическим синдромом пубертатного возраста, которым в комплексе общих терапевтических мероприятий было произведено оперативное лечение—резекция яичников. Больные были в возрасте от 12 до 21 года с характерной симптоматикой, проявляющейся сочетанием вегетативных, трофических и эндокринно-обменных нарушений.

Значительное разнообразие клинических проявлений гипоталамического синдрома пубертатного возраста позволило нам выделить четыре основные формы заболевания [4]: стертую (5 человек) с отдельными, легко выраженными симптомами; вариант клинического течения с преобладанием обменных нарушений—обменная форма (14 больных); клиническую форму с преобладанием гирсутиных признаков—гирсутную (9 человек) и так называемую смешанную (10 больных) форму, при которой выражены как обменные нарушения, так и вирильная симптоматика.

Стертая, обменная, смешанная формы заболевания, кроме этого, являлись определенными этапами (стадиями) в развитии гипоталамического синдрома пубертатного возраста, что же касается гирсутной формы, то характерные только для этой группы клинико-лабораторные показатели позволили нам рассматривать это состояние как самостоятельную форму гипоталамического синдрома пубертатного возраста.

Важной клинической особенностью этого заболевания являлась высокорослость, которая была значительно выражена вначале, т. е. у больных стертой формой заболевания. У этих же больных базальный уровень соматотропного гормона в крови был повышен ( $5,8 \pm 0,5$  нг/мл при норме  $4,1 \pm 0,3$ ). И эта повышенная соматотропная функция гипоталамо-гипофизарной системы была с сохраненной качественной реакцией на гипергликемию. В случаях обменной формы заболевания секреция гормона роста резко ингибировалась, и соматотропная функция гипоталамо-гипофизарной системы была нарушена как в качественном, так и в количественном отношении. Нарушение темпа роста проявлялось также опережением костного возраста в среднем на 2—3 года, что выявлялось с одинаковой частотой во всех группах. Ожирение обнаружено у 24 человек, из них у 11 оно достигало II—III степени. Все эти пациентки страдали смешанной и обменной формами заболевания.

В этих же группах отмечались выраженные вегетативные нарушения, которые проявлялись асимметрией артериального давления (7), умеренной артериальной гипертонией (5), постоянным субфебрилитетом (8). Патогномичным для гипоталамического синдрома пубертатного возраста являлись *Striae distensae*, которые отмечались у абсолютного большинства больных. Что же касается патологического роста волос, то у больных, объединенных в группу с гирсутной формой, он проявлялся в основном по типу гипертрихоза, в трех случаях сопровождаясь незначительной гипертрофией клитора и гипертрофией и усиленной пигментацией малых половых губ. У больных, страдавших смешанной формой заболевания, признаки маскулинизации проявлялись в основном лагуинозом.

Во всех группах была выявлена некоторая активация функции коры надпочечников, что проявлялось повышенной экскрецией с мочой 17—ОКС ( $6,06 \pm 0,4$  мг/24 ч при норме  $3,10 \pm 0,09$ ), высокими цифрами свободных 17—ОКС, ускоренной экскрецией кортизола в крови ( $30,5 \pm 2,63$  нг/мл при норме  $12,5 \pm 0,7$ ). Количество 17—КС в моче колебалось в широких пределах, но в среднем было достоверно выше нормальных значений. У больных с гирсутной формой заболевания экскреция с мочой была значительно повышена, составляя в среднем  $16,6 \pm 1,0$  мг/24 ч. Все фракции 17—КС превышали нормальные показатели более чем в полтора раза, однако преобладания этиохоланолона над уровнем андростерона не отмечалось. Отсутствие измененного суточного ритма 17—ОКС, а также характер проб с дексаметазоном, АКТГ, ме-

тапироном указывали на сохраненные гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковые взаимоотношения у этих пациенток. При изучении оксигеноретроперитонеограмм не было выявлено увеличения размеров надпочечников.

У всех пациенток отмечались нарушения менструального цикла: по типу опсоменореи—у 28, вторичной аменореи—у 2, ациклическими маточными кровотечениями страдали 8 девочек. И если в случаях обменной формы заболевания имелись все виды нарушений, то у больных, страдавших гирсутной формой заболевания, нарушения менструального цикла характеризовались только олигоопсоменореей.

На гинекограммах во всех случаях яичники были увеличенными в размере, причем достоверная разница в размере ( $P < 0,01$ ) была найдена между больными с обменной и гирсутной формами заболевания ( $53,25 \pm 4,02 \times 35,75 \pm 4,60$  и  $43,8 \pm 2,99 \times 31,14$  мм). Тени яичников были особенно четкими и интенсивными при умеренном и значительном увеличении, что с одинаковой частотой выявлялось и в случаях аменореи, и ациклических маточных кровотечений.

Всем больным до оперативного вмешательства было проведено консервативное лечение, направленное на устранение симптомов гипоталамического синдрома. Пациентки подверглись рассасывающей, противовоспалительной, дегидратационной терапии (от 3 до 5 курсов). Из 28 больных у 16 девочек спустя 6—9 месяцев исчезли основные клинические симптомы гиперкортицизма и остались только нарушения менструального цикла. У 10 пациенток спустя 2—2,5 года из имевшихся патологических симптомов наблюдались только нарушения менструального цикла и избыточный вес, который, однако, по сравнению с первоначальным весом стал меньше.

Резекция яичников была произведена девочкам уже в постпубертатном возрасте и 4 пациенткам, которым еще не исполнилось 17 лет. Показанием к хирургическому вмешательству в последних случаях являлся резко нарастающий гирсутизм и нарушение менструального цикла по типу ациклических маточных кровотечений, которые не купировались консервативными мероприятиями.

Резецированная овариальная ткань фиксировалась в 10% растворе нейтрального формалина и заливалась в парафин. Срезы толщиной 7—8  $\mu$ к депарафинировались и окрашивались гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Для выяснения общих липидов замороженные срезы окрашивались смесью судана III и IV, суданом черным В. Разграничение нейтральных и кислых липидов проводили с помощью нильского голубого по Кейну. Для выявления холестерина и его эфиров использовали реакцию по Бруневику с дальнейшим исследованием срезов в поляризованном свете.

Исследовалось состояние основных структурных компонентов белочной оболочки и коркового слоя яичников. Яичники больных с так называемой гирсутной формой гипоталамического синдрома были увеличены. Объем их колебался от 52 до 146  $см^3$  (при норме 15—18  $см^3$ ). Они содержали разнообразное количество кистозно измененных фолли-

кулов диаметром от 0,2 до 2 см, заполненных прозрачным содержимым и расположенных повсеместно. Микроскопически яичники были покрыты склерозированной белочной оболочкой. Наиболее резко склероз был выражен у больной с самыми большими яичниками. Склеротический процесс распространялся и на поверхностные части коркового слоя. Число примордиальных фолликулов было непостоянным, чаще их количество было несколько уменьшено. В ряде первичных фолликулов наблюда-

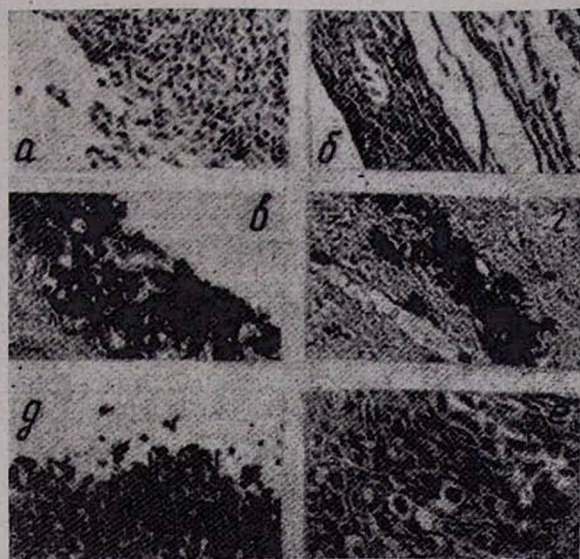


Рис. 1. а. Больная Д., гирсутная форма гипоталамического синдрома пубертатного возраста. Гиперплазированная thesa interna кистозно измененного фолликула; гипертрофия части текальных клеток. Окраска: гематоксилин-эозин. б. Больная Х., гирсутная форма гипоталамического синдрома пубертатного возраста. Атрофическая thesa interna кистозно измененного фолликула. Выраженная атрофия с явлениями отека межуточной ткани. Окраска: гематоксилин-эозин. в. Больная Д., гирсутная форма гипоталамического синдрома пубертатного возраста. Липиды в thesa interna кистозно измененного фолликула. Окраска: судан черный В. г. Больная Д., обменная форма гипоталамического синдрома пубертатного возраста. Липиды в эпителиальных клетках межуточной ткани. Окраска: судан черный В. д. Больная Ч., смешанная форма гипоталамического синдрома пубертатного возраста. Недостаточно дифференцированная thesa interna кистозно измененного фолликула. Окраска: гематоксилин-эозин. е. Больная К., смешанная форма гипоталамического синдрома пубертатного возраста. Трансформация клеток межуточной ткани коркового слоя в эпителиоидные (явления стромального текоматоза). Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 160$ .

лось увеличение числа фолликулярных клеток и формирование сначала слоя из многоядерного эпителия, а затем и полости, что является подтверждением происходящих в этих яичниках роста и созревания фолликулов. Однако зреющие фолликулы довольно рано (на стадии

формирования theca interna folliculi) подвергались кистозной атрезии, которая иногда сопровождалась гиперплазией и персистенцией текальных клеток (рис. 1а). Для основной массы кистозно измененных фолликулов характерна так называемая атрофическая theca interna (рис. 1б). Фиброзная атрезия фолликулов была иногда выражена в большей степени, чем кистозная. Межуточная ткань коркового слоя яичников обязательно вовлекалась в патологический процесс. В ней развиваются атрофические и склеротические изменения, которые носят большей частью очаговый характер. Как показали гистохимические исследования, наибольшей биосинтетической активностью обладает интактная или гиперплазированная theca interna кистозно измененных фолликулов. Липиды обнаруживались только в формирующих ее клетках (рис. 1в). Липиды определялись в текальных клетках в виде мелких капель, содержание которых колебалось от клетки к клетке в пределах одного фолликула, что свидетельствует об асинхронной деятельности стероидпродуцирующих клеток в пределах этих структур.

Объем яичников больных с обменной формой гипоталамического синдрома пубертатного периода колебался от 24 до 171,5 см<sup>3</sup>, причем у двух больных отмечалась асимметрия яичников: один был больше другого почти в 1,5 раза. Кистозно измененных фолликулов у этих больных, как правило, много, но диаметр их значительно меньше: от 0,1 до 0,5 см, редко достигал 1 см. Как и у больных с гирсутиной формой, у них наблюдалось утолщение и склерозирование белочной оболочки, которые тем сильнее были выражены, чем старше больная. У всех больных этой группы наблюдалось уменьшение числа примордиальных фолликулов. Малые зреющие фолликулы, как и большие, встречались редко. Однако во всех исследованных препаратах имелись кистозно измененные фолликулы, которые были окружены либо атрофической, либо интактной theca interna folliculi. Среди них встречались фолликулы и с недостаточно дифференцированной theca interna folliculi. Однако по ряду морфологических признаков создавалось впечатление, что такого рода кистозно измененные фолликулы возникают при атрезии больших зреющих фолликулов в тот период, когда theca interna folliculi только начинала формироваться. Гиперпластические процессы, наблюдавшиеся в ней, обусловлены, очевидно, теми же причинами, что и гиперплазия theca interna folliculi при кистозной атрезии фолликулов в физиологических условиях. Фиброзные тела у этих больных встречались редко. Желтое тело было найдено только в одном случае, а у одной больной 17 лет имелись многочисленные для этого возраста белые тела. В межуточной ткани коркового слоя яичников наблюдались явления очаговой атрофии и склероза. Только у одной больной была выявлена очаговая гиперплазия межуточной ткани, и у другой — немногочисленные и небольшие по размеру очаги стромального текоматоза. Склеротическим изменениям подвергались изредка и стенки кровеносных сосудов. Гиперплазированная theca interna кистозно измененных фолликулов содержала большое количество липид-

ных капель, причем разные клетки в пределах одного фолликула содержали разное количество липидных капель. Такой же характер распределения липидов наблюдался и в клетках, формирующих очаг стромального текоматоза (рис. 1г). В интактной theca interna липидные капли были небольшими по размеру.

У больных с так называемой смешанной формой гипоталамического синдрома пубертатного возраста, как и в предыдущих группах, яичники были увеличены в размере, причем именно в этой группе чаще наблюдалось неравномерное их увеличение (один больше другого в полтора—3,5 раза). Белочная оболочка всегда утолщена и склерозирована, зачастую в значительной степени. Склероз распространяется и на корковый слой яичников, в котором чаще отмечалась тенденция к уменьшению числа примордиальных фолликулов. Малые зреющие фолликулы обычно немногочисленны. Большие зреющие фолликулы в основной своей массе подверглись кистозной атрезии и реже—фиброзной. Часть фолликулов все же достигает полной степени зрелости, о чем можно судить по наличию кистозно измененных фолликулов с интактной или даже слегка гиперплазированной theca interna folliculi, что обычно имеет место при полном созревании фолликулов. Об этом свидетельствуют и обнаруживаемые иногда белые тела. Встречающиеся у некоторых пациенток отдельные кистозно измененные фолликулы бывают обычно с недостаточно дифференцированной theca interna (рис. 1д).

В межуточном веществе коркового слоя яичников большей частью наблюдается перераспределение клеток, очаговые атрофические изменения с исходом в склероз. Реже можно видеть очаги гиперплазии (рис. 1е), в которых небольшая часть клеток трансформируется в эпителиоидные, то есть может иметь место формирование очагов стромального текоматоза, но выраженного крайне слабо.

Таким образом, проведенные гистологические исследования овариальной ткани больных с различными клиническими формами гипоталамического синдрома пубертатного возраста позволяют заключить, что у всех этих больных вне зависимости от характера клинического течения в патологический процесс вовлекаются и яичники. Прежде всего это проявляется в увеличении размеров последних, что особенно отчетливо выявляется при вычислении их объема. Оно происходит главным образом за счет кистозной атрезии фолликулов и формирования длительно персистирующих кистозно измененных фолликулов. Определенная роль в увеличении яичников принадлежит процессу склерозирования белочной оболочки, в меньшей степени—стромы коркового слоя. Склеротические изменения оказываются тем более выраженными, чем старше больная и чем больше продолжительность заболевания. Эти данные позволяют считать, что процесс склерозирования носит постоянный характер, а причины, вызывающие его, существуют на всем протяжении заболевания.

Имеются и какие-то факторы, приводящие к ранней гибели яйцеклетки, что находит отражение в наблюдающейся тенденции к уменьшению числа примордиальных фолликулов, ранней атрезии фолликулов и возникновению кистозно и реже фиброзно измененных фолликулов. Кистозно измененные фолликулы зачастую практически лишены theca interna folliculi. Вместе с тем часть фолликулов все же достигает полной степени зрелости. При атрезии таких фолликулов возникают кистозно измененные фолликулы с интактной или слегка гиперплазированной theca interna. Созревающие фолликулы в ряде случаев способны овулировать. Гиперплазия межуточной ткани коркового слоя яичников у больных гипоталамическим синдромом пубертатного возраста иногда сопровождается трансформацией отдельных клеток в эпителиоидные, в результате чего формируются небольшие очаги текоматоза. Однако стромальный текоматоз яичников у этих больных выражен слабо и встречается очень редко.

Следовательно, у больных различными клиническими формами гипоталамического синдрома пубертатного возраста имеются сходные, выраженные в различной степени патологические изменения в яичниках. Особенности этих изменений зависят от клинической формы заболевания, что в определенной мере подтверждает правомерность выделения нами различных клинических вариантов течения заболевания.

Отделение клинической  
эндокринологии НИИ генеративной  
функции человека МЗ Грузинской ССР

Поступила 19/IX 1979 г.

Ռ. Պ. ՄԻՐԻՄԱՆՈՎԱ, Է. Գ. ՎԵՆԵՐԲԵՐԳ, Է. Մ. ԲՐՈՆՇՏԵՅՆ, Ն. Ի. ՆԻՐԱԶԵ,  
Լ. Ի. ԿԵՐԵՍԵԼԻԶԵ

ՍԵՆՈԱԿԱՆ ՀԱՍՈՒՆԱՑՄԱՆ ՇՐՋԱՆՈՒՄ ՀԻՊՈԹԱԼԱՄԻԿ ՍԻՆԴՐՈՄՈՎ  
ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ ՁԱՐԱՆՆԵՐԻ ՊՈԼԿԻՍՏՈՋԱԶԻՆ ԿԱԶՄԱՓՈԽՈՒԹՅԱՆ  
ԺԱՄԱՆԱԿ ԿԼԻՆԻԿԱ-ՁԵՎԱՐԱՆԱԿԱՆ ԶՈՒԳԱԶԵՌՆԵՐԸ

Կլինիկա-ձևաբանական հետազոտությունները նվիրված են ակտուալ պրոբլեմին՝ կանանց օրգանիզմի էնդոկրին խանգարմանը, որը ուղեկցվում է ձվարանի պոլիկիստոզային կազմափոխությամբ: Աշխատանքի արժեքը կայանում է նրանում, որ հնարավորություն է ստեղծվում դատել ձվարանի ձևաբանական փիճակի մասին, ելնելով հորմոնալ ցուցանիշների մշակված չափանիշներից, առանց ձվարանի ձևաբանական քննության:

R. P. MIRIMANOVA, E. G. VEINBERG, E. M. BRONSTEIN,  
N. I. NIBLADZE, L. I. KERESLIDZE

CLINICO-MORPHOLOGIC PARALLELS OF POLYCYSTIC  
DEGENERATION OF OVARIES IN PATIENTS WITH  
HYPOTHALAMIC SYNDROME OF THE PUBERAL AGE

The clinical morphologic investigations are devoted to endocrine disorders of the organism, accompanied by polycystic degeneration of

ovaries. The authors suppose that it is possible to judge of the morphologic state of the ovary on the base of the worked out criteria of the hormonal indices, avoiding the morphologic study of the ovary.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бронштейн Э. М. Канд. дисс. М., 1968.
2. Вейнберг Э. Г., Мириманова Р. П., Маркарова О. С., Нибладзе Н. И. Пробл. эндокринол., 1969, т. XV, 6, стр. 44.
3. Старкова Н. Т., Эгарт Ф. М., Александров К. А. Акуш. и гинекол., 1974, 8, стр. 6.
4. Ципишвили Дж. Р., Вейнберг Э. Г., Мириманова Р. П., Нибладзе Н. И. Труды НИИ физ. и пат. женщины. Тбилиси, 1969, стр. 27.