

уровне и приводит к ановуляции и формированию синдрома поликистозных яичников.

**Ключевые слова:** глубокий обзор, предмет дискуссий, синдром поликистозных яичников

## Introducere

Geneza sindromului ovarelor polichistice (SOP) se confirmă prin existența teoriilor hipotalamică, hipofizară, suprarenală și enzimatică, fiecare dintre ele având dreptul la existență datorită multitudinii de factori și acțiunii patogenetice diferite asupra organismului feminin [1].

În anii '60 ai sec. XX, odată cu apariția noilor metode de investigare, a fost formulată *teoria defectului enzimatic*, la baza căreia stă defectul enzimatic primar, favorizat genetic.

Blocarea sistemului enzimatic ovarian se produce la una dintre etapele finale ale steroidogenezei – la nivelul 19-hidroxilazei, având drept rezultat afectarea procesului de aromatizare, cu blocarea transformării androgenilor în estrogeni. În organism are loc acumularea în exces a testosteronului (T); în cantități mai mici se determină androstendiolul, iar producerea de estrogeni scade brusc și se află într-o dependență directă de gradul de deficit al 19-hidroxilazei.

Defectul enzimatic însă se poate produce și la nivelul 3-p-dehidrogenazei. Pe această cale, procesul biosintezei steroizilor începe pe calea acumulării dehidroepiandrosteronului (DHEAS). Insuficiența estrogenică indusă pe această cale este mult mai mare, iar ca rezultat al lipsei insuficienței 19-hidroxilazei poate atinge practic nivelul normal.

## Rezultate și discuții

Diverse studii ale steroidogenezei ovariene au stabilit că viziunea asupra insuficienței enzimatice drept cauză a hiperandrogeniei ovariene în sindromul ovarelor polichistice nu este destul de argumentată.

Rămâne subiect de discuții impactul suprarenalelor în geneza SOP [2]. După părerea unor savanți, excesul secreției androgenilor suprarenali în timpul menarhei reprezintă factorul declanșator al dereglărilor ciclului menstrual la nivel hipotalamo-hipofizar, care duce la anovulație și la formarea SOP [3].

În același timp, T. P. Iaremciuc exclude defectul enzimatic suprarenal în SOP.

Comparând nivelul steroizilor în sânge, de geneză ovariană și suprarenală, A. Milewitz și coaut. au ajuns la concluzia că sursa hiperandrogeniei în 1/3 cazuri sunt ovarele, în 1/3 cazuri – suprarenalele, iar în celelalte cazuri hiperandrogenia are etiologie mixtă.

La moment, teoria ovariană și suprarenală a genezei SOP și-au pierdut din importanța inițială

## PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI PARACLINICE ÎN CONDUITA GRAVIDELOR CU SINDROM OVARIAN POLICHISTIC

Victoria VOLOCEAI-GREJDIAN,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemitanu

### Summary

#### *Clinical and paraclinical features in conduct of pregnant women with polycystic ovarian syndrome*

*A deep review of researches on patients with polycystic ovarian syndrome problems was held in this study. Multiples studies onducted on polycystic ovarian syndrome pathology are still a subject of discussions, where some authors justify as a cause the excess secretion of suprarenal androgens during menarche, representing the initiator factor of the hypothalamic-pituitary, which would lead to anovulation and formations of polycystic ovarian syndrome.*

**Keywords:** *deep review, polycystic ovarian syndrome, subject of discussions*

### Резюме

#### *Клинические и параклинические особенности ведения беременных женщин с синдромом поликистозных яичников*

*В данном исследовании был проведен глубокий обзор исследований на пациентах с синдромом поликистоза яичников. Во многих исследованиях синдром поликистоза яичников все еще является предметом дискуссий. Некоторые авторы считают причиной патологии избыточную секрецию андрогенов надпочечниками во время менструаций, что является фактором нарушения менструального цикла на гипоталамо-гипофизарном*

și are din ce în ce mai puțini susținători, deoarece în rezultatul numeroaselor cercetări făcute au fost aduse dovezi concludente care vorbesc împotriva acestor concepții privind patogeneza.

Posibilitatea stimulării ovulației de către FSH, clostilbegyt, rezecția clinică a ovarelor, restabilirea ovulației prin administrarea pulsatilă a microdozelor de Gn-RH și, într-un final, posibilitatea apariției ovulației spontane la pacientele cu SOP pun la îndoială existența teoriei defectului enzimatic.

Printre factorii etiologici care condiționează dezvoltarea SOP, factorul genetic ocupă un loc primordial. Prima atestare a unei conexiuni strânse a factorului genetic cu apariția SOP a fost stabilită în anul 1968, în lucrarea lui Cooper și coaut., la Universitatea din Minnessota. În anii '80 și '90, Givens, Cohen și Simpson [9], iar la momentul de față Kirillova E. A [5], au continuat cercetarea rolului genetic asupra dezvoltării SOP. Cercetările lui Givens și coaut. au arătat că SOP este ereditar, dar a fost în aceeași măsură clar că grupul acestor paciente este foarte eterogen, incluzând cazuri fără insulinorezistență și cantități mari de lipide în sânge. Transmiterea genetică pe unica genă dominantă este totuși puțin probabilă. Majoritatea clinicienilor presupun că nu mai mult de 5-10% din rudele de prima linie au semne clinice ale patologiei, ceea ce este mai caracteristic pentru o cercetare mai poligenă.

Caracteristic pentru SOP este atrezia foliculului, care poate fi determinată de funcția defectuoasă a celulelor granulozei. Este interesant faptul că drept cauză a atreziei ridicate la felii cu cariotipul 45, X0 a fost insuficiența celulelor granuloase, necesare pentru supraviețuirea oocitelor [7].

Despre implicarea factorilor genetici și de mediu în formarea SOP ne vorbește existența formelor familiale de patologie, cu afectarea funcției reproductive, diabet zaharat, tumori benigne sau maligne, existența la paciente a unui indice infecțios ridicat, excese fizice și psihice, frecvente situații de stres în vârsta pubertară și postpubertară. Genomul organismului în totalitate și factorii de mediu pot influența asupra expresiei genelor patologice, care se manifestă și mai mult prin polimorfism clinic și evoluție diversă a acestei patologii.

Până în prezent patogeneza SOP nu este clară până la capăt, în ciuda numeroaselor studii în această direcție. Veriga principală rămâne teoria centrală a patogenezei SOP, conform căreia această stare patologică se explică prin dereglarea formării neurotransmițătorilor în regiunea hipotalamică, modificarea ritmului circoral al secreției Gn-Rh și, ca rezultat, modificarea cantitativă a secreției hormonilor LH, FSH [8]. Cauzele apariției acestei stări nu sunt

clare; posibil, sunt determinate de un dezechilibru genetic al ritmului și cantității secreției Gn-Rh.

Unele studii presupun că factorul etiologic de bază este stresul, ce duce la deficitul de dopamină în hipotalamus, care, după cum se consideră, este capabil să scadă cantitatea de Gn-Rh. În insuficiența de dopamină crește amplituda și frecvența ritmului circoral de secreție, ca rezultat producându-se majorarea sintezei hormonului LH și scăderea FSH [8].

A fost demonstrat că în caz de SOP are loc creșterea sensibilității hipofizei la Gn-Rh: doze mici ale ultimului stimulează de 4 ori mai mult secreția LH decât în normă. Sensibilitatea FSH și Rh, dimpotrivă, este cu mult mai mică, plus hiperestrogenemia relativă, care este prezentă în SOP, inhibă FSH și crește excreția de LH. Este necesar de menționat și creșterea în exces a inhibinei în granuloza foliculilor, care stopează secreția de FSH. Excesul de LH duce la sporirea în exces a sintezei androgenilor din colesterol în celulele tecii foliculilor, unde se află receptori predominant pentru LH. Aromatizarea androgenilor în estrogeni este scăzută ca urmare a scăderii activității FSH-aromatazei din celulele granuloase ale foliculilor. Insuficiența FSH și excesul de androgeni conduc la atrezia chistică a foliculilor și formarea chisturilor mici ovariene, la micșorarea straturilor celulare ale granulozei. Creșterea stimulației LH și a tecii foliculare duce la hiperplazia acesteia [9].

Din punctul de vedere al procesului care decurge în ovar, ideea SOP este imposibilitatea dezvoltării foliculului printre alți foliculi, imposibilitatea de a fi selectat. Istoric, au fost propuse două teorii majore pentru explicarea lipsei selectării foliculului în SOP.

Prima teorie demonstrează că selecția nu are loc din cauza nivelului ridicat al LH circular, care are un efect negativ asupra creșterii foliculului, ba mai mult, conduce la atrezia tuturor foliculilor [7].

Conform altei teorii, concentrația FSH la pacientele cu SOP este foarte mică, determinând imposibilitatea selectării foliculilor. Baza acestei teorii este conceptul potrivit căruia concentrația cantității de FSH biologic activ este prea mică pentru stimularea creșterii și dezvoltării celulelor granuloase.

Studierea FSH reprezintă și în continuare un subiect de interes major. Cercetări care susțin această teorie au fost efectuate la pacientele cu SOP prin utilizarea FSH preparatelor, care a permis obținerea foliculilor dominanți, iar în baza acestora a fost formulată ideea că FSH a favorizat transducția semnalului în celulele granuloase, care au condus la sinteza estrogenilor și la ovulație. Bazându-se pe aceste rezultate, apariția unei foliculogeneze aberante în SOP este determinată de insuficiența activității FSH în micromediu.

Analizând aceste date, se poate presupune că nivelul endogen al FSH în lichidul folicular în

SOP poate fi destul de mic pentru a afecta funcția foliculului. În literatură există studii că în SOP un folicul poate conține o cantitate de FSH la fel ca și într-un folicul normal, de unde logic apare concluzia că, probabil, este prezent un bloc în transmiterea semnalului FSH.

În prezent se propune o a treia teorie, potrivit căreia factorii de creștere ar putea fi implicați în stoparea selecției foliculilor în SOP. Se presupune că factorii de creștere aberanți determină stoparea creșterii foliculului dominant în SOP, având influență asupra aparatului receptor al celulelor granuloase.

Astfel, poate cea mai corectă teorie ar fi cea care presupune că secretul patogenezei SOP se află acolo unde este inhibitorul local hormonal-dependent al diferențierii granuloase.

Dereglaarea echilibrului dintre androgeni, estrogeni și secreția gonadotropinelor este veriga principală în apariția SOP.

Se presupune că secreția hormonilor steroizi în procesul ciclului menstrual poate fi explicată prin expresia diferitor fermenți, responsabili de biosinteza lor. Aceasta a fost demonstrat în rezultatul efectuării unor teste. Pentru a înțelege mecanismul expresiei fermenților steroidogenezei, celulele granuloase și tecale umane au fost examinate în culturi, pentru aprecierea efectului diferitor potențiali factori reglatori asupra expresiei diversilor fermenți ai steroidogenezei.

Folosind celulele tecale umane în cultură, a fost depistat că activitatea 17-a-hidroxilazei în aceste celule este stimulată de gonadotropina corionică umană. Cu atât mai mult această stimulare era blocată de prezența diferitor factori de creștere a mediului de cultură ca: factorul de creștere a fibroblaștilor, factorul de creștere epidermal [7].

Conform teoriei bicelulare a lui Falk, sinteza estrogenilor se realizează în două etape în 2 grupuri de celule: în theca internă a foliculului sinteza se produce preponderent până la nivelul T și androgenilor, iar aromatizarea lor în estrogeni are loc în granuloze. În foliculii femeilor sănătoase și la femeile cu SOP, celulele granuloase au activitate aromatazică similară și aromatizează T și androgenii până la estradiol și estronă în cantități egale. Activitatea aromatazică a celulelor granulozei se află sub controlul FSH hipofizar [10]. Excesul formării de T și androgeni are loc în foliculii mici, care nu ating 6 mm în diametru, deoarece în acești foliculi celulele granulozei încă nu au ajuns la maturitate și nu s-a manifestat activitatea aromatazică.

Este necesar de accentuat unele aspecte ale producerii androgenilor și efectul acestora. La bărbați, de multe ori există un anumit nivel de androgeni, încât

particularitățile fine ale acțiunii acestor hormoni nu se apreciază. La femei, variabilitatea acțiunii androgenilor se manifestă mai puternic.

Reacția fiziologică la excesul formării androgenilor în organism diferă și depinde de mai mulți factori. Când SOP abia a apărut, au fost descrise un număr mare de simptome determinate de excesul producerii androgenilor. Datorită sensibilității diferite față de androgeni la diferite paciente conduce către faptul că ele sunt dificil de studiat, chiar dacă se presupune un singur defect genetic [10].

Sinteza androgenilor în ovar are loc preponderent în țesuturile interstițiale și tecale [7]. Hiperproducerea androgenilor în ovare poate fi explicată prin hiperplazia țesuturilor tecale, care se produce sub influența a doi factori de bază:

- Primul factor este nivelul bazal crescut al LH.
- Al doilea factor este nivelul crescut al insulinei, astfel încât hiperinsulinemia în SOP sporește efectul LH asupra tecii și stromei, ceea ce duce la hiperandrogenie, care inhibă efectul pozitiv estrogenic asupra tecii și stromei.

Totodată, nivelul ridicat al insulinei poate stimula direct sau inhiba efectul pozitiv estrogenic al mecanismului de feed-back în SOP [9]. Corelația dintre nivelul insulinei, hiperplazia țesuturilor tecale și nivelul androgenilor este bine argumentată și dovedită [11].

Astfel, în SOP, hiperproducerea androgenilor de geneză ovariană este favorizată, mai întâi de toate, de prezența în ovare a unei cantități mari de celule androgen-producătoare ca rezultat al atreziei chistice sau fibroase a foliculului. Modificările sclerotice care se atestă în ovarele pacientelor cu SOP (scleroza tunicii albuginee, pereților vasculari) poartă un caracter secundar. Ele sunt – ca și modificările virile – manifestări ale bolii, favorizate de hiperandrogenie, și sunt manifestări ale acesteia.

### **Principiile de diagnostic al sindromului ovarelor polichistice**

În prezent, diagnosticul cert de SOP este foarte dificil de stabilit. Diagnosticul corect de multe ori este stabilit după examinări de durată și deseori iraționale. De aceea, această patologie rămâne și la momentul actual un subiect controversat.

Prima tentativă de a stabili niște criterii de diagnostic a avut loc în anul 1990, în cadrul conferinței internaționale NIH /USA [10], unde au fost enunțate următoarele principii: semne clinice și biochimice ale hiperandrogeniei, anovulație cronică și excluderea altor cauze ale hiperandrogeniei.

Odată cu studierea unor noi aspecte ale patogenezei SOP și perfecționarea tehnologiilor de diagnostic,

a devenit clar că acest sindrom include un spectru mai mare de acuze, simptome și semne instrumentale și de diagnostic al disfuncției ovariene decât se părea anterior [8].

În anul 2003, ESHRE/ASRM, a stabilit noile criterii ale SOP. Conform acestora, SOP reprezintă un sindrom al disfuncției ovariene (dereglări de ciclu menstrual, anovulație cronică, sterilitate), cu criterii specific manifestate prin hiperandrogenie, dar și semne morfologice de ovare „polichistice”. Diagnosticul de SOP se acceptă nu doar în prezența triadei semnelor (hirsutism, dereglări de ciclu menstrual, sterilitate), dar și prin prezența a cel puțin două dintre criteriile ce caracterizează SOP:

- îmbinarea hiperandrogeniei cu semne morfologice de polichistoză ovariană pe fundal de ciclu menstrual regulat, dar cu lipsa ovulației foliculilor;
- îmbinarea disfuncției menstruale cu semne USG de polichistoză ovariană, dar în lipsa hiperandrogeniei;
- îmbinarea disfuncției menstruale cu hiperandrogenia, dar în lipsa semnelor USG certe de polichistoză ovariană.

La stabilirea unui diagnostic cert de SOP este necesar de exclus unele patologii manifestate prin hiperandrogenie (hiperplazia congenitală a suprarenalelor, tumorile androgensecretoare, sindromul Cushing, hipogonadismul hiperprolactinemic, hipotiroza primară) [11].

Dereglarea ciclului menstrual, cel mai frecvent stabilită încă de la menarhă, reprezintă una dintre acuzele cele mai atestate la pacientele cu SOP. Astfel, Balen și coaut. [10], în baza propriilor studii, au stabilit că la 47-66% din paciente cu SOP se atesta dereglarea ciclului menstrual de tip oligo- sau amenoree. Menometroragia, menoragia și metroragiile disfuncționale sunt manifestări care se atestă la 4-14% din paciente.

Hiperandrogenia poate fi suspectată la pacientele cu exces de pilozitate, ca rezultat al unui examen sau/și prin aprecierea hormonilor sexuali masculini în serul sangvin. Este bine cunoscut faptul că pilozitatea este într-o conexiune strânsă și cu criteriile de personalitate, particularitățile etnice, dar și cu sensibilitatea țesuturilor-țintă. Conform Balen și coaut., hirsutism acuză circa 70% din toate pacientele cu SOP. Manifestările clinice ale hiperandrogeniei, de obicei, pot fi slabe sau moderate.

La pacientele cu SOP, virilizarea (hirsutism, modificarea timbrului vocal, hipertrofia masei musculare în regiunea centurii scapulare, acne vulgaris) se întâlnește mai rar și, de obicei, se dezvoltă treptat [11]. Conway, printre 556 de femei cu SOP, diagnosticate

ultrasonografic, a apreciat alopecia doar la 8%, iar hirsutism – la 61%. Pentru aprecierea caracteristicii hirsutismului, majoritatea cercetătorilor folosesc scara Ferriman-Gallway.

Obezitatea, care este apreciată în baza indexului masei corporale (IMC), de obicei este mai mult de 25 mg/m<sup>2</sup>, se apreciază la 35-50% din pacientele cu SOP [13]. Dacă la bolnavele cu SOP și indexul de masă corporală normală frecvența hirsutismului se apreciază în 56-58% cazuri, în obezitate ea atinge 70-75% [14]. La un IMC mai mare de 30 kg/m<sup>2</sup>, frecvența sterilității crește cu 40%. O tendință analogică se atestă și la capitolul dereglarea ritmului menstruației [15]. Prin urmare, pacientele cu exces ponderal au caractere mai manifeste ale bolii.

Mulți cercetători consideră că dereglarea metabolismului lipidic inhibă anumite momente-cheie în procesele biochimice, care constituie baza patogenezei maladiei [16]. În ultimii ani a fost stabilit că în SOP sunt frecvent apreciate insulinorezistența (IR) și hiperinsulinemia compensatoare, dereglarea metabolismului glucidic și lipidic după tipul diabetic [17].

## Concluzii

1. Conform studiilor multor autori, dereglarea metabolismului lipidic inhibă anumite momente-cheie în procesele biochimice, care constituie baza patogenezei sindromului ovarian polichistic.

2. Unele studii presupun că factorul etiologic de bază este stresul, care duce la deficitul de dopamină în hipotalamus, iar acesta, după cum se consideră, este capabil să scadă cantitatea de Gn-Rh și, în rezultatul insuficienței de dopamină, crește amplituda și frecvența ritmului circoral de secreție, astfel majorându-se sinteza hormonului LH și scăderea FSH.

3. Dereglarea echilibrului dintre androgeni, estrogeni și secreția gonadotropinelor este veriga principală în apariția SOP.

4. La moment, teoria ovariană și suprarenală a genezei SOP și-a pierdut din importanța inițială și are din ce în ce mai puțini susținători, deoarece în rezultatul numeroaselor cercetări făcute au fost aduse dovezi concludente care contrazic aceste concepții de patogeneză.

## Bibliografie

1. Chaika V.K., Popova M.V., Badanov V.G. et al. *Epidemiology, diagnosis and treatment of an infertile couple*. In: Book of abstracts 1-st Euro-Asian Congress, 20-22 May, 2004. The events of the year in gynecology and obstetrics. Saint Petersburg, Russia, 2004, p. 6.
2. Curteanu A., Hodoroaga S. *Studii operaționale în sănătatea reproductivă*. În: Revista științifico-practică Buletin de perinatologie, Chișinău, 2003, nr. 2, p. 69-76.

3. Paladi G., *Realizări în domeniul sănătății reproductive: eficiență, riscuri, aspecte etico-morale*. În: Revista științifico-practică Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2005, nr. 2, p. 20-25.
4. Farquhar C. *Introduction and hystoiy of polycystic ovary syndrome*. In: Ko Vacs G., Norman R., editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2007, p. 4-24.
5. Franks S., Gharani N., Waterworth D. et al. *The genetic basis of polycystic ovary syndrome*. In: *Hum. Reprod.* 1997; nr. 12, p. 2641-2648.
6. Golgzieher J.W., Axelro L.R. *Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease*. In: *Fertil Steril*, 1963, nr. 14, p. 631-653.
7. Sîrbu Z. *Reabilitarea pacientelor după corecția endoscopică a sterilității tubar-peritoneale*. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale, Chișinău, 2001, 26 p.
8. Asuncion M., Calvo R.M., San Millan J.L., Sancho J., Avila S. *A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain*. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; nr. 85, p. 2435-2438.
9. Cohen P.N., Givens J.R., Wiser W.L., Wilroy R.S., Summitt R.L., Coleman S.A., Andersen R.N. *Polycystic ovarian disease, maturation arrest of spermatogenesis and Klinefelters syndrome in siblings of a family with fa-Milial hirsutism*. In: *Fertil. Steril.*, 1975, vol. 26, nr. 4, p. 1228-1238.
10. Richards J., Bodovich K. *Effects of human chorionic gonadotropin and progesterone on follicular development in the immature rat*. In: *Endocrinology*.
11. McKenna T.J. *Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrom*. In: *N. Engl. J. Med.*, 1988, vol. 318, p. 558.
12. Falcone T., Billiar R., Morris D. *Serum inhibin levels in polycystic ovarian sindrom: effect of insulin resistance and insulin secretion*. In: *Obst. Gyn.*, 1991, vol. 12, nr. 3, p. 605-632.
13. Simpson J.L. *The de Watterwille Memorial Lecture: Reproductive technologies and genetic advances in obstetrics and gynecology*. In: *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 1992, vol. 38, nr. 2, p. 261-280.
14. Nestler J., Jakubowicz D.J., Evans W.S., Pasquali R. *Decreases in ovarian cytochrome P450cl7? Activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome*. In: *N. Engl. J. Med.*, 1996, nr. 9, p. 617-623.
15. Nestler J.E. *Polycystic ovary syndrome: A disorder for the generalist*. In: *Fertil. Steril.*, 1998, p. 811-817.
16. Nestler J., Jakubowicz D.J. *Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450 alpha activity and serum androgens*. In: *J. Clinical. Endocrinol. And Metabol.*, 1997, vol. 82, p. 4075-4079.
17. Nestler J., Jakubowicz D.J., de Vergas A.F., Brik C., Quintero N., Medina F. *Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositoglycan mediators as the signal transduction system*. In: *J. Clinical. Endocrinol. Metabol.*, 1998, vol. 83, p. 2001-2005.