УДК 618.1 (075.8) DOI: 10.35278/2664-0767.2(50).2023.274975

ДИФЕРЕНЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА МОЖЛИВОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ З ПЕРЕДЧАСНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЯЄЧНИКІВ (КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ)

ДУБОССАРСЬКА З. М.
Дніпропетровський державний медичний університет,
Дніпро, Україна

Мета: *роздивитись різноманіття причин, що визначають діагностику та реальність реабілітації хворих з передчасною недостатністю яєчників*

Передчасна недостатність яєчників (ПНЯ) – патологічний стан, що характеризується аменореєю, безпліддям, симптомами гіпоестрогенії на фоні підвищених рівнів гонадотропінів у жінок у віці до 40 років. Для поповнення дефіциту статевих гормонів при ПНЯ найбільш раціональним є застосування традиційної замісної гормональної терапії у циклічному режимі. Інноваційний метод лікування для цієї категорії хворих заснований на використанні дігідроепіандростерона.

Ключові слова: *передчасна недостатність яєчників, замісна гормональна терапія, дефіцит статевих гормонів*

Передчасна недостатність яєчників (ПНЯ) – патологічний стан, що характеризується аменореєю, безпліддям, симптомами гіпоестрогенії на фоні підвищених рівнів гонадотропінів (ФСГ, ЛГ) у жінок у віці до 40 років. Частота зустрічаємості даної патології у жіночій популяції становить 1-3%, досягаючи 10% у структурі аменореї. Відповідно до сучасних уявлень, ПНЯ розвивається в наслідок різкого зниження фолікулярного пулу за рахунок прискореної атрезії фолікулів, недостатньої їх закладки під час внутрішньоутробного розвитку чи при порушенні дозрівання фолікулів. Виснаженню овариального резерву можуть сприяти генетичні, інфекційно-токсичні, аутоімунні та ятрогенні причини. Для даної патології характерний розвиток вторинної яєчникової аменореї у поєднанні з клінічними проявами дефіциту статевих гормонів. ПНЯ є фактором ризику зниження якості кісткової тканини і збільшення ризику остеопорозу, розвитку серцево-судинної патології. Це захворювання асоційовано з аутоімунними ендокринними та неендокринними захворюваннями, до того ж серед них найбільш розповсюдженим є аутоімунний тиреоїдит (більш ніж у 20% хворих) з маніфестними чи субклінічними проявами захворювання. Для поповнення дефіциту статевих гормонів при ПНЯ найбільш раціональним є застосування традиційної замісної гормональної терапії у циклічному режимі. Інноваційний метод лікування для даної категорії хворих заснований на використанні дігідроепіандростерона (ДГЕА)[2].Фактори ризику ПНЯ на сьогодні добре вивчені. ПНЯ певним чином передбачувана і у будь-яких випадках порушення регулярності менструального циклу у молодих жінок необхідно виключити наявність цієї патології. До важливих генетичних предикторів ПНЯ і ранньої менопаузи відноситься наявність даної патології у сімейному анамнезі, багатоплідна вагітність і деякі специфічні генетичні варіанти. Жінки з раннім менархе в анамнезі також мають більш високий ризик ПНЯ чи ранньої менопаузи. Окрім того, з ризиком розвитку ПНЯ пов'язані паління та недостатня маса тіла [9]. Проте, не зважаючи на сучасні діагностичні можливості, у більшості випадків точно виявити етіологію даного захворювання вкрай важко, у зв'язку з цим ідіопатична форма у структурі ПНЯ продовжує становити більше 50%. Разом з тим відомо, що в останні роки рівень захворюваності раком серед жінок репродуктивного віку росте, і хіміотерапія також стає важливою причиною розвитку ПНЯ[3,7]. ПНЯ слід розглядати як мультифакторіальну патологію, у ґенезі якої у 63% випадків виявляють комбіновані молекулярно-генетичні та епігенетичні порушення, переважно на Х хромосомі (наявність невипадкової інактивації Х хромосоми, числові зміни довжини CGG-повторів у гені FMR-1, поліморфізм

гену андрогенного рецептору та інше), аутоімунна форма складає 33,3%[2].

Для хворих з ПНЯ (вік розвитку хвороби 27-33 роки) характерний розвиток вторинної яєчникової аменореї в поєднанні з клінічними проявами дефіциту статевих гормонів у вигляді легких «приливів», підвищеної втомлюваності, дратівливості, зниження працездатності, безпліддя. Періодичний моніторинг рівня ФСГ, АМГ, естрадіолу на 2-5 день менструального циклу дозволяє на ранньому етапі запідозрити формування цієї складної патології. У хворих з ПНЯ у 63% випадків доводиться стикатись з дефіцитом чоловічих статевих гормонів, який не є характерним для хворих з фізіологічною менопаузою. Дефіцит андрогенів характеризується погіршенням загального самопочуття, дисфоричним настроєм (аж до депресії), постійним необгрунтованим відчуттям втоми, сексуальною дисфункцією (зниження лібідо), вазомоторними порушеннями. Іншими потенційними ознаками або симптомами андрогенного дефіциту є втрата кісткової маси, зниження м'язової сили, а також зниження когнітивної функції. Хворим з ПНЯ в комплекс гормонального скринінгу необхідно вводити певні рівні загального і вільного тестостерону, стероїдзв'язуючого глобуліну і дігідротестостерону. При цьому на фоні менопаузальних рівнів гонадотропінів і знижених обсягів яєчників фолікулярний апарат виявляється у 67% пацієнток під час УЗД і у 37% при біопсії яєчникової тканини, що свідчить про неповне виснаження фолікулярного резерву у цієї категорії хворих у відмінності з жінками з фізіологічною менопаузою. Все вищеперераховане підтверджує коректність заміни раніше широко використуємих термінів «передчасне виснаження яєчників» і «передчасна менопауза» на передчасну недостатність яєчників. Для оцінки функціонального стану яєчників при УЗД необхідно виміряти їх обсяг, а також підрахувати кількість антральних фолікулів. Зменшення обсягу яєчників у молодих жінок до 4 і менше кубічних сантиметрів є грізним прогностичним критерієм формування ПНЯ. Слід особливо підкреслити, що для вагітних з ПНЯ у 83% випадків характерні своєчасні менархе і регулярний ритм менструацій до маніфестації захворювання. При цьому вагітності до клінічного дебюту захворювання відмічаються у кожної другої хворої, що свідчить про збереження репродуктивної функції на початкових етапах захворювання. Проте, на жаль, репродуктивна функція реалізується лише в 39 відсотках випадків, в інших випадках вагітності завершуються їх перериванням по бажанню жінки. У матерів кожної четвертої жінки з ПНЯ відмічається несвоєчасне виключення функції яєчників у віці до 40 або 45 років[2]. При сімейних формах ПНЯ у представниць слов'янської популяції виснаження фолікулярного апарату у їх доньок наступає на 9 років раніше, ніж у матерів. Вивчення сімейного анамнезу є значним клінічним прогностичним критерієм можливого формування даного патологічного стану. Для хворих з ПНЯ характернийвисокий інфекційний індекс з превалюванням епідемічного паротиту та краснухи. Вірусні інфекції активують Т-клінний ланцюг імунітету, сприяючи виробленню гамма-інтерферону, що активує вивільнення антигенів HLAIIкласу не тільки макрофагами і CD4+, але й епітеліальними клітинами яєчників, в результаті чого формується ауто агресія по відношенню до тканин власного яєчника і відбувається накопичення антиоваріальних антитіл. У 10% дівчинок, які перенесли епідемічний паротит, формується аутоімунна форма ПНЯ, подібно формуванню аутоімунного орхіту, у результаті якого настає атрофія яєчка у хлопчиків з ускладненими формами паротитів. ПНЯ може бути ярким клінічним проявом аутоімунних полігландулярних синдромів 1-го та 2-го типів[4]. Патологія асоційована з аутоімунними ендокринними та неендокринними захворюваннями, серед них найбільш часто представлені аутоімунний тиреоїдит, тиреоїдит-Хашимото з/без гіпотиреоїдизму, діабет 1 типу, міастенія, вітиліго, вроджена катаракта, вовчак, синдром Шегрена, ревматоїдний артрит та інші. Виявлення аутоімунної патології і перенесених вірусних інфекцій також може привернути увагу лікаря на можливість подальшого формування ПНЯ. Даній категорії хворих необхідно визначити антиоваріальні антитіла, ТТГ, Т4 вільний, АТ-ТПО, антитіла до рецепторів ТТГ, ядерних та мітохондріальних антитіл. Дефіцит статевих гормонів у віці до 40 років сприяє формуванню не тільки вазомоторних та емоційно-вегетативних проявів, але й зниженню якості кісткової тканини та збільшенню ризику остеопорозу, розвитку серцево-судинної патології. При ПНЯ мінеральна щільність кістки (МЩК) знижена приблизно у кожної другої пацієнтки, при цьому більш ніж у 2/3 випадків (37%) спостерігається остеопенія, а у інших (14%) – остеопороз. Зниження МЩК діагностується переважно в ділянці L1-L4 хребців. Для оцінки МЩК необхідно регулярно (1 раз на рік) проводити двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію. Більшість епідемічних та клінічних досліджень останніх років підтверджують негативну роль дефіциту естрогенів у розвитку ССЗ. Гіпоестрогенія спричиняє негативний вплив на ліпідний профіль, чутливість до інсуліну, сприяючи розвитку метаболічного синдрому і ендотеліальної дисфункції [6]. Періодична оцінка ліпідо-

грами у хворих з порушеним ритмом менструації дозволить призначити не тільки специфічну терапію, але й націлити пацієнток на зміну образу життя з обов'язковою відмовою від шкідливих звичок (паління, переїдання, малорухливий спосіб життя).

У 2017 році було запропоновано метод доклінічної діагностики ПНЯ у жінок репродуктивного віку, що включав УЗД яєчників і визначення рівня АМГ у сироватці крові. При УЗД яєчників на 5-7 день менструального циклу відбувався підрахунок кількості антральних фолікулів. При виявленні сумарної кількості 6 та менше антральних фолікулів в обох яєчниках додатково призначали визначення рівня АМГ і підраховують коефіцієнт Р, що розраховувався як співвідношення F (число антральних фолікулів) помножити на G(концентрація АМГ в абсолютних одиницях) до V (вік жінки в роках). При отриманні Р, що дорівнює 0,33 та менше, діагностують передчасне виснаження яєчників. Запропонований коефіцієнт дозволить репродуктологам своєчасно рекомендувати певній категорії жінок (віком до 30 років з відсутністю вказівок на раніше перенесене оперативне втручання на яєчниках) з коефіцієнтом Р нижче 0,33 відмовитись від засобів контрацепції для найшвидшої реалізації природного зачаття[1].

Найбільш відомі методи лікування ПНЯ – це гормональна терапія, активація invitro та регенеративна медицина. Нещодавні дослідження показали, що стовбурові клітини можуть диференціювати у фолікули яєчників і відновлювати функцію яєчників. Майже всі дослідження показали ефективність стовбурових клітин в лікуванні ПНЯ [3]. Основні принципи призначення ЗГТ у жінок з ПНЯ: своєчасність призначення терапії, застосування препаратів у мінімально ефективній дозі і,що найбільш важливо, використання статевих стероїдів, аналогічних натуральним. Фізіологічне заміщення дефіциту статевих гормонів стероїдами до віку природньої менопаузи (в середньому до 51 року) у теперішній час є рутинним підходом при проведенні програми втручання у цього контингенту хворих. Основною метою лікування є досягнення оптимального рівня якості життя, проте молодим жінкам може бути потрібна більш висока доза естрогенів у порівнянні з дозами, що застосовують у старшої вікової групи. Для поповнення дефіциту статевих гормонів при ПНЯ найбільш раціонально приймати комбінацію естрогенів та гестагенів у циклічному режимі. Подібне поєднання дозволяє досягти поліпшення самооцінки пацієнток та надійно контролювати стан ендометрію. На фоні дефіциту андрогенів виправдано переважне використання натуральних естрогенів у комбінації з гестагенами. Показником призначення адекватної дози гормонів є підвищення рівня Е2 , зниження рівнів ФСГ та ЛГ, і, що особливо важливо, наявність менструальноподібної реакції. Не зважаючи на те, що гормональна терапія проводиться молодим жінкам, у яких ризик розвитку рака ендометрію і молочної залози мінімізований, необхідно строго дотримуватись принципу щорічного скринінгу – УЗД геніталій та ПАП-тест. Враховуючи, що у більш ніж 20% хворих з ПНЯ виявляється аутоімуннийтиреоїдит з маніфестними або субклінічними проявами захворювання, закономірно виникає питання о доцільності відновлення функції щитоподібної залози. Лікування слід розпочинати з дозування 1,6-1,8 мкг на 1 кг маси хворої у безперервному режимі протягом 3 місяців та більше з обов'язковим контролем рівня ТТГ. При стійких субклінічних формах аутоімунноготиреоїдиту питання про призначення L-тироксину вирішується ендокринологом у кожному випадку індивідуально. Терапію кортикостероїдами при аутоімунній формі ПНЯ не проводять. На зміну традиційній ЗГТ для поповнення рівня статевих стероїдів у хворих з ПНЯ приходить інноваційний метод лікування, заснований на використанні ДГЕА. Доцільність проведення такого типу ЗГТ диктується тривалим періодом гормонального дефіциту. Терапію цим хворим слід проводити до середнього віку настання менопаузи, тобто впродовж 20 років. Реальним шляхом зниження несприятливого впливу ЗГТ навіть у молодих жінок є використання ДГЕА, так як відсутність його передозування і розвитку побічних ефектів обумовлено механізмом самозахисту за рахунок швидкого насичення локальних ферментних систем, трансформуючих ДГЕА у статеві стероїди.

Добре відомо, що у хворих з ПНЯ, окрім численних порушень , що супроводжуються дефіцитом статевих гормонів, вкрай важливою проблемою є безпліддя. Раніше ця категорія хворих була абсолютно безперспективною в плані відновлення дітородної функції. На фоні традиційної ЗГТ важко подолати 6-7 відсотковий бар'єр настання вагітності. При консультуванні хворих з ПНЯ щодо відновлення репродуктивного потенціалу важливо пам'ятати, що ця патологія не ідентична своєчасній менопаузі. Використання схем стимуляції функції яєчників, прийнятних для жінок з нормальним оваріальним резервом, не є ефективним у хворих з ПНЯ. Збільшення доз можливе лише до певної межі, так як високі концентрації екзогенних гонадотропінів можуть призвести до експресії аутоантигенів на гранульозних клітинах яєчників, що

не є припустимим у хворих з ПНЯ, у яких в 30% випадків виявляються супутні ендокринні та неендокринніаутоімунні захворювання. Єдиний шанс на вагітність – це донорство яйцеклітин, трансплантація стовбурових клітин чи цілого яєчника після кріоконсервації. Проте використання різноманітних лікувальних підходів (від традиційної ЗГТ до використання ДГЕА) і сучасних методів ДРТ дозволяє не лише поліпшити якість життя пацієнток, але й проводити профілактику віддалених ускладнень, пов'язаних з дефіцитом статевих гормонів, а у ряді випадків досягати настання вагітності за рахунок стимуляції власних ооцитів чи донації яйцеклітин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В., Сибирская Е. В., Шерина А. В. Патогенетические аспекты преждевременной недостаточности яичников. Проблемы репродуктологии, 2021, Т. 27, №1, с. 6-12.
2. Табеева Г. И., Позднякова А. А., Марченко Л. А. Эволюция диагностических и лечебных подходов при преждевременной недостаточности яичников. Акушерство и гинекология - №2, 2013, с.31-36.
3. Ghahremani-Nasab M, Ghanbari E, Jahanbani Y, MehdizadehA, Yousefi M. Premature ovarian failure and tissue engineering. Journal of Cellular Physiology. 2020;235(5):4217-4226.
4. Gulhan I., Bozkaya G., Uyar I. et al. «Serum lipid levels in women with premature ovarian failure»// Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. – 2012. Vol. 19 (N11) – P. 911-916.
5. Jankowska K. Premature ovarianfailure. Przeglad Menopauzalny.2017;16(2):51-56.
6. Knauff E. A., Westerveld H. E., Goverde A. J. et al. Lipid profile of women with premature ovarian failure. Menopause 2008;15:919-923.
7. Melekoglu R, Ciftci O, Eraslan S, Cetin A, Basak N. Beneficial effects of curcumin and capsaicinon cyclophosphamide-induced premature ovarian failurein a ratmodel. Journalof Ovarian Research, 2018;11(1):33
8. Nie X, Dai Y, Zheng Y, Bao D, Chen Q, Yin Y, Fu H, Hou D. Establishmentof a Mouse Model of Premature Ovarian Failure Using Consecutive Superovulation. Cellular Physiology and Biochemist ry.2018;51(5):2341-2358.
9. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. Menopause Int. – 2009. – Vol.15 (N2). – P.72-75.

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Sibirskaya E.V., Sheryna A.V. Pathogenetic aspects of premature ovarian failure. Problemy reproduktolohii, 2021, 27 (1):6-12.
2. Tabeeva G. I., Pozdniakova A. A., Marchenko L. A. Evolution of diagnostic and therapeutic approaches in premature ovarian failure. Akusherstvo i hinekolohiia 2013; 2:31-36.
3. Ghahremani-Nasab M, Ghanbari E, Jahanbani Y, MehdizadehA, Yousefi M. Premature ovarian failure and tissue engineering. Journal of Cellular Physiology. 2020;235(5):4217-4226.
4. Gulhan I., Bozkaya G., Uyar I. et al. Serum lipid levels in women with premature ovarian failure. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. 2012. 19 (11): 911-916.
5. Jankowska K. Premature ovarianfailure. Przeglad Menopauzalny.2017;16(2):51-56.
6. Knauff E. A., Westerveld H. E., Goverde A. J. et al. Lipid profile of women with premature ovarian failure. Menopause 2008;15:919-923.
7. Melekoglu R, Ciftci O, Eraslan S, Cetin A, Basak N. Beneficial effects of curcumin and capsaicinon cyclophosphamide-induced premature ovarian failurein a ratmodel. Journalof Ovarian Research, 2018;11(1):33
8. Nie X, Dai Y, Zheng Y, Bao D, Chen Q, Yin Y, Fu H, Hou D. Establishmentof a Mouse Model of Premature Ovarian Failure Using Consecutive Superovulation. Cellular Physiology and Biochemist ry.2018;51(5):2341-2358.
9. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. Menopause Int. 2009. 15 (2):72-75.

SUMMARY

DIFFERENTIAL APPROACHES TO DIAGNOSTIC AND POSSIBLE REHABILITATION OF PATIENTS WITH PREMATURE OVARIAN FAILURE (clinical lecture)

DUBOSSARSKA Z. M.

Premature ovarian failure (POF) –pathological condition characterized by amenorrhea, infertility, symptoms of hypoestrogyny on the background of increased levels of gonadotropins (in women under 40 years. To fill the deficit of sex hormones in the POF is the most rational to apply traditional hormone replacement therapy in cyclic mode. The innovative method for the treatment of this category of patients is based on the use of dehydroepiandrosterone.

Key words: premature ovarian failure, hormone replacement therapy, deficit of sex hormones