

Диференційні підходи до діагностики та можливої реабілітації хворих з передчасною недостатністю яєчників (Клінічна лекція)

З. М. Дубоссарська

Факультет післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету

Резюме

Мета лекції: 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 даної категорії хворих заснований на використанні дегідроепіандростерону.

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

DIFFERENTIAL APPROACHES TO DIAGNOSIS AND POSSIBLE REHABILITATION OF PATIENTS WITH PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY (CLINICAL LECTURE)

Z. M. Dubossarska

Faculty of Postgraduate Education of Dnipro State Medical University

Resume

The purpose of the lecture: to consider the variety of reasons that determine the diagnosis and rehabilitation of patients with premature ovarian insufficiency.

Premature ovarian insufficiency (POI) is a pathological condition characterized by amenorrhea, infertility, symptoms of hypoestrogenism on the background of elevated levels of gonadotropins in women under 40 years. The most rational method for compensating for the deficiency of sex hormones in POI is the use of traditional hormone replacement therapy in a cyclic regimen. An innovative method of treatment for this group of patients is based on the use of dehydroepiandrosterone.

Key words: premature ovarian insufficiency, hormone replacement therapy, sex hormone deficiency.

Передчасна недостатність яєчників (ПНЯ) — патологічний стан, що характеризується аменореєю, безпліддям, симптомами гіпоестрогенії на фоні підвищених рівнів гонадотропінів (фолікулостимулюючого — ФСГ та лютеїнізуючого — ЛГ гормонів) у жінок віком до 40 років. Частота даної патології у жіночій популяції становить 1–3 %, досягаючи 10 % у структурі аменореї.

Відповідно до сучасних уявлень, ПНЯ розвивається внаслідок різкого зниження фолікулярного пулу за рахунок прискореної атрезії фолікулів, недостатності їх закладки під час внутрішньоутробного розвитку чи при порушенні дозрівання фолікулів. Виснаженню оваріального резерву можуть сприяти генетичні, інфекційно-токсичні, аутоімунні та ятрогенні причини. Для даної патології характерний розвиток вторинної яєчкової аме-

нореї 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 асоційоване з аутоімунними, ендокринними та не-ендокринними 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 дегідроепіандростерону (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 куріння 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



на рак серед жінок репродуктивного віку зростає, і хіміотерапія також стає важливою причиною розвитку ПНЯ [3, 7]. ПНЯ слід розглядати як мультифакторіальну патологію, у генезі якої у 63 % випадків виявляють комбіновані молекулярно-генетичні та епігенетичні порушення, переважно на X хромосомі (наявність не-випадкової інактивації X хромосоми, числові зміни довжини CGG-повторів у гені FMR-1, поліморфізм гену андрогенного рецептору та інше), аутоімунна форма складає 33,3 % [2].

Клінічні прояви. Для хворих з ПНЯ (вік розвитку хвороби 27–33 роки) характерний розвиток вторинної яєчкової аменореї в поєднанні з клінічними проявами дефіциту статевих гормонів у вигляді легких «приливів», підвищеної втомлюваності, дратівливості, зниження працездатності, безпліддя. Періодичний моніторинг рівня ФСГ, антимюллерового гормону (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 природньою менопаузою. Дефіцит андрогенів характеризується погіршенням загального самопочуття, дисфоричним настроєм (аж до депресії), постійним необґрунтованим 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, секстероїдв'язуючого глобуліну і дегідротестостерону. При цьому на фоні менопаузальних рівнів гонадотропінів і зменшеного об'єму яєчників фолікулярний апарат виявляється у 67 % пацієнток під час ультразвукового дослідження (УЗД) і у 37 % при біопсії яєчкової тканини, що свідчить про неповне виснаження фолікулярного резерву у цієї категорії хворих на відміну від жінок з природньою менопаузою. Все вищеперераховане підтверджує коректність заміни раніше широко використовуваних термінів «передчасне виснаження яєчників» і «передчасна менопауза» на передчасну недостатність яєчників. Для оцінки функціонального стану яєчників при УЗД необхідно виміряти їх об'єм, а

також підрахувати кількість антральних фолікулів. Зменшення об'єму яєчників у молодих жінок до 4 і менше кубічних сантиметрів є грізним прогностичним критерієм формування ПНЯ. Слід особливо підкреслити, що для жінок з ПНЯ у 83 % випадків характерні своєчасні менархе і регулярний ритм менструацій до манифестації захворювання. При цьому вагітності до клінічного дебюту захворювання відмічаються у кожній другій хворій, 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 за бажанням 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 настає на 9 років раніше, ніж у матерів. Вивчення сімейного анамнезу є значним клінічним прогностичним критерієм можливого формування даного патологічного стану. Для хворих з ПНЯ характерний високий інфекційний індекс з превалюванням епідемічного паротиту та краснухи. Вірусні інфекції активують Т-кліний ланцюг імунітету, сприяючи виробленню гамма-інтерферону, що активує вивільнення антигенів HLA II класу не тільки макрофагами і CD4+, але й епітеліальними клітинами яєчників, в результаті чого формується аутоагресія по відношенню до тканин власного яєчника і відбувається накопичення антиоваріальних антитіл. У 10 % дівчаток, які перенесли епідемічний паротит, формується аутоімунна форма ПНЯ, подібно формуванню аутоімунного орхіту, у результаті якого настає атрофія яєчка у хлопчиків з ускладненими формами паротиту. ПНЯ може бути яскравим 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 гіпотиреозу, діабет 1 типу, міастенія, вітіліго, вроджена катаракта, системний червоний 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, тиреотропний гормон (ТТГ), тироксин вільний, антитіла до тиреопероксидази, 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 щільності кісткової тканини та збільшенню ризику остеопорозу, розвитку серцево-судинної патології. При ПНЯ мінеральна щільність кісток (МЩК) знижена приблизно у кожній другій 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 двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію. Більшість епідемічних та клінічних досліджень останніх років підтверджують негативну роль дефіциту естрогенів у розвитку серцево-судинних захворювань. Гіпоестрогенія спричиняє негативний вплив на ліпідний профіль, чутливість до інсуліну, сприяючи розвитку метаболічного синдрому та ендотеліальної дисфункції [6]. Періодична оцінка ліпідограми у хворих з порушеним ритмом менструації дозволить призначити не тільки специфічну терапію, але й націлити пацієнток на зміну способу життя з обов'язковою відмовою від шкідливих звичок (куріння, 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 призначають визначення рівня АМГ і підраховують коефіцієнт Р, що розраховується 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 *in vitro* та регенеративна медицина. Нещодавні дослідження показали, що стовбурові клітини можуть диференціювати у фолікули яєчників і відновлювати функцію яєчників. Майже всі дослідження продемонстрували ефективність стовбурових клітин в лікуванні ПНЯ [3].

Основні принципи призначення замісної гормональної терапії (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 природної менопаузи (в середньому до 51 року) нині 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 жінок 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 пацієнок та надійно контролювати стан ендометрія. На фоні дефіциту андрогенів виправдано переважне використання натуральних естрогенів у комбінації з гестагенами. Показником призначення адекватної дози гормонів є підвищення рівня естрадіолу, 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 раку ендометрія і молочної залози мінімізований, необхідно строго дотримуватись принципу щорічного скринінгу — УЗД геніталій, УЗД молочних залоз або мамографія, ПАП-тест. Враховуючи, що у більш ніж 20 % хворих з ПНЯ виявляється аутоімунний тиреоїдит з маніфестними або субклінічними проявами захворювання, закономірно виникає питання про доцільність відновлення

функції щитоподібної залози. Лікування слід розпочинати з дозування 1,6–1,8 мкг L-тироксину на 1 кг маси хворої у безперервному режимі протягом 3 місяців та більше з обов'язковим контролем рівня ТТГ. При стійких субклінічних формах аутоімунного тиреоїдиту 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, тому що відсутність його передозування і розвитку побічних ефектів обумовлені 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 дитородної 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 природній 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, тому що високі концентрації екзогенних гонадотропінів можуть призвести до експресії аутоантителів на гранульозних клітинах яєчників, що не є припустимим у хворих з ПНЯ, у яких в 30 % випадків виявляють-

ся супутні ендокринні та неендокринні аутоімунні 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 допоміжних репродуктивних технологій дозволяє не лише поліпшити якість життя пацієнок, 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, 2013, № 2, С. 31–36.
3. Ghahremani-Nasab M, Ghanbari E, Jahanbani Y, Mehdizadeh A, 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 ovarian failure. Przegląd 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 capsaicin on cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in a rat model. Journal of Ovarian Research, 2018;11(1):33
8. Nie X, Dai Y, Zheng Y, Bao D, Chen Q, Yin Y, Fu H, Hou D. Establishment of a Mouse Model of Premature Ovarian Failure Using Consecutive Superovulation. Cellular Physiology and Biochemistry. 2018;51(5):2341-2358.
9. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. Menopause Int. – 2009. – Vol.15 (N2). – P.72-75.

Надійшла: 11.11.2022

Відомості про автора

Зінаїда Михайлівна Дубоссарська — Заслужений діяч науки та техніки України, доктор медичних наук, професор

Адреса: вул. Бардіна 1, м. Дніпро, Україна

Тел.: +380 (50) 320 34 55

E-mail: simed.dnepr@gmail.com

