

УДК 618.11-008.64

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПО ДАННЫМ ГОСПИТАЛЬНОГО РЕГИСТРА

Коваленко И.И., Данусевич И.Н., Наделяева Я.Г., Лазарева Л.М., Аталян А.В.,
Сутурина Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (НЦ ПЗСРЧ), Иркутск,
e-mail: innakov2010@yandex.ru

В статье представлена структура причин и клинических проявлений преждевременной овариальной недостаточности (ПНЯ) по результатам обследования 29 женщин (средний возраст $34 \pm 4,65$ года), обратившихся в НЦ ПЗСРЧ с апреля 2014 года по декабрь 2016 г. После подписания информированного согласия все пациентки были внесены в международный регистр ПНЯ (<https://poiregistry.net>). Методы исследования включали анкетирование, общеклиническое и гинекологическое исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, определение концентраций ФСГ, ЛГ, АМГ и эстрадиола с помощью иммуноферментного анализа. Наиболее частыми жалобами были: депрессия (83%), приливы жара (76%), тревога (69%), менструальные расстройства (65%), первичное бесплодие выявлено у 52%. Средний уровень ФСГ составил $53 \pm 27,4$ МЕ/мл; ЛГ – $29 \pm 14,01$ МЕ/мл; АМГ – $0,16 \pm 0,13$ нг/мл; эстрадиола – $202,06 \pm 112,6$ нм/л. Основными причинами ПНЯ явились хирургические вмешательства на органах малого таза (58%), в том числе по поводу эндометриоза (17%), и генетический фактор заболевания (10%).

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, нарушение менструального цикла, дефицит эстрогенов, ЗГТ

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY ACCORDING TO PATIENT REGISTRY

Kovalenko I.I., Danusevich I.N., Nadeliaeva Y.G., Lazareva L.M., Atalian A.V.,
Suturina L.V.

Scientific center of problems of family health and human reproduction, Irkutsk,
e-mail: innakov2010@yandex.ru

This article presents the causes and clinical manifestations of premature ovarian insufficiency (POI) in 29 women (mean age 34 ± 4.65 years) consulted in the Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems from April 2014 till December 2016. All patients signed the informed consent and were added to the international POI registry (<https://poiregistry.net>). Our study included interviewing, general and gynecological examination, pelvic ultrasound. FSH, LH, AMH and estradiol were measured by ELISA test. The most frequent complaints were depression (83%), hot flashes (76%), anxiety (69%), menstrual disorders (65%); primary infertility was detected in 52%. Serum hormone levels ($M \pm SD$) were as follows: FSH – 53 ± 27.4 IU/mL, LH – 29 ± 14.01 IU/mL, AMH – 0.16 ± 0.13 ng/mL, estradiol – 202.06 ± 112.6 nM/L. The most frequent POI causes were pelvic surgery (58%), including ones due to endometriosis (17%), and genetic causes (10%).

Keywords: premature ovarian insufficiency, menstrual cycle disorders, estrogen deficiency, HRT

Согласно Рекомендациям Международного общества по менопаузе (IMS) по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии за 2016 г., под преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) понимают первичный гипогонадизм в возрасте до 40 лет у женщин с нормальным кариотипом, которые ранее имели нормальный менструальный цикл [3, 9].

Клинически ПНЯ представляет собой синдром дефицита эстрогенов, основным проявлением которого является периодическая или стабильная аменорея у молодых женщин. Частота возникновения спонтанной ПНЯ составляет 1% среди женщин в возрасте до 40 лет и 0,1% среди женщин в возрасте до 30 лет [1, 9]. Развиваясь в репродуктивном возрасте, ПНЯ является одной из причин эндокринного бесплодия [2].

При отсутствии лечения женщины с ПНЯ являются непосредственными кан-

дидатами для развития метаболического синдрома, ССЗ, остеопороза, деменции, когнитивных нарушений. Уровень смертности данной категории пациенток повышается в два раза [5, 8, 11, 13].

ПНЯ может вызываться различными факторами, снижающими число ооцитов в яичнике. Первичная ПНЯ вызывается хромосомными аномалиями и мутациями генов. Любой дефект женской половой X-хромосомы может вызвать ПНЯ. Самой частой формой является синдром Тернера. Термин «ломкая X-хромосома» означает разломанность в длинном плече и различные дефекты – моносомия, трисомия, делеция и транслокации [1, 4, 6]. Всё большее количество женщин выживает после перенесённых злокачественных опухолей, однако химио- и лучевая терапия могут быть причинами вторичной ПНЯ. Вероятной причиной нарушения функций яичников в этом

случае является развитие в них фиброза и деструкции фолликулов. Степень повреждения яичников в результате лучевого и химического воздействия зависит от его дозы и продолжительности, а также от возраста пациентки [10]. Любое оперативное вмешательство на органах малого таза – удаление кист яичников, резекции, овариотомии, каутеризация при лечении СПКЯ, ЭМА, гистерэктомия – может повредить яичники как непосредственно, так и влияя на их кровоснабжение или вызывая воспалительный процесс в окружающих тканях. Проведение данных манипуляций без учёта дальнейших репродуктивных планов женщины зачастую приводит к выраженному снижению овариального резерва [10, 12]. К ведущим повреждающим факторам, воздействующим на эндокринные железы, относится хронический стресс. Индивидуальное восприятие повышенных физических и психических нагрузок может изменять регуляторную функцию иммунной системы и через повышение уровня кортикостероидных гормонов оказывать влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему [10]. Несомненную роль в уменьшении овариального резерва играет курение. Известно, что сниженный овариальный резерв у курящих женщин встречается в 3 раза чаще, чем у некурящих [10]. ПНЯ может быть ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями. Приблизительно у 20% женщин с идиопатическим ПНЯ развивается гипотиреоз аутоиммунного генеза, системная красная волчанка, тиреоидиты, витилиго [9].

Увеличение концентрации уровня ФСГ в сыворотке крови более 25 Ед/л и снижение эстрадиола рассматриваются как маркеры яичниковой недостаточности. При повышении уровня ФСГ в 2 раза выше нормы крайне маловероятно наступление спонтанной беременности [8, 9, 13]. При ультразвуковом сканировании выявляется резкое уменьшение размеров матки и яичников, снижение количества фолликулов, вплоть до полного их отсутствия АМГ, который секретруется растущими фолликулами вплоть до селекции, может являться перспективным маркером для определения резерва яичников. Уровень АМГ, как маркер старения яичников, чётко коррелирует с числом антральных фолликулов, величиной пула примордиальных фолликулов и снижается с возрастом [1, 7, 9].

Лечение пациенток с ПНЯ направлено на коррекцию эстроген-дефицитного статуса и связанных с ним клинических проявлений. Методом выбора является заместительная гормональная терапия, позволяющая успешно корректировать симптомы гормональных нарушений. В то же время

данное состояние отлично от физиологической постменопаузы. Молодые женщины, у которых развивается спонтанное истощение яичников, нуждаются в долговременной терапии. Подобные пациентки должны наблюдаться хорошо осведомлёнными в проблеме специалистами, обладающими достаточными знаниями и владеющими психотерапевтическими навыками [8, 9, 12].

Цель исследования: установить структуру причин и клинических проявлений ПНЯ по данным госпитального регистра и дать оценку частоты использования заместительной гормональной терапии.

Материалы и методы исследования

За период с апреля 2014 г. по декабрь 2016 г. в Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека обратились 29 женщин репродуктивного возраста (до 40 лет, средний возраст – $34 \pm 4,65$ года), которым был установлен диагноз ПНЯ. После подписания информированного согласия все пациентки были внесены в международный регистр ПНЯ (<https://poiregistry.net>).

Основным критерием постановки диагноза ПНЯ являлись: уровень ФСГ в сыворотке крови более 25 МЕ/л, определяемый дважды с 4-недельным интервалом (в соответствии с критериями Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE, 2015), эпизодическая или стабильная аменорея у женщин моложе 40 лет, нарушение менструального цикла (НМЦ) и клинические проявления дефицита эстрогенов.

Обследование включало опрос в соответствии со структурой международного регистра ПНЯ с оценкой социодемографических данных, семейного и репродуктивного анамнеза, длительности и истории заболевания, характера терапии. Проводилась оценка антропометрических данных с вычислением индекса массы тела (ИМТ), осмотр молочных желёз, гинекологическое исследование с исследованием мазка на онкоцитологию (PAP-smear test), УЗИ органов малого таза с использованием аппарата «Aloka-5500» (Япония) и вагинального датчика с частотой 7,5 МГц. Лабораторные исследования включали исследование ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиола методом иммуноферментного анализа, с использованием автоматического фотометра для микропланшет ELx808™ (USA). Для исследования ФСГ использовали тест-системы «Гонадотропин ИФА-ФСГ», для исследования ЛГ – «Гонадотропин ИФА-ЛГ», («Алкор Био», Россия). Для исследования эстрадиола использовали тест-системы «эстрадиол-ИФА» (ООО «ХЕМА, Россия), для исследования АМГ – «AMHGenIIELISA» (BeckmanCoulter, США).

При проведении исследования соблюдались принципы, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1961 г.), исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗСРЧ.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследованных женщин преобладали служащие (93%), домохозяйки

составили 7%. Почти все пациентки имели высшее образование (91%), 9% женщин были со средне-специальным образованием. 6% обследованных женщин сообщили о наличии профессиональных вредностей, курение в анамнезе отмечено у 5 (17,3%) пациенток, при этом 14% были активными курильщицами более 7 лет, а на момент обследования данную вредную привычку имели 2 (7%) женщины.

Среди жалоб у женщин, вошедших в регистр ПНЯ, чаще всего встречались депрессия (83%), приливы (76%), тревога (69%), нарушения менструального цикла (65%). Отсутствие беременности (первичное бесплодие) было зарегистрировано у 15 пациенток (52%). 20% женщин отметили повышение веса.

Средний возраст менархе составил $13,40 \pm 0,45$ года. При анализе показателей репродуктивной функции установлено, что 14 женщин (48%) в анамнезе имели беременности, из них у 12 (41%) беременности закончились родами. При этом одни роды в анамнезе были у 6 (21%) пациенток, 2 родов – у 5 (17%), 3 родов в анамнезе имела 1 женщина (3,5%). Аборты отмечены у 6 пациенток (21%), и 2 женщины (7%) имели внематочную беременность. Трое имели дважды безуспешные попытки ЭКО.

Из сопутствующей соматической патологии чаще всего встречались заболевания щитовидной железы. Так, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) был выявлен у 5 женщин (17%) с ПНЯ, а гипотиреоз – у 3 (10%). Метаболический синдром обнаружен у 2 пациенток (7%), СД 2-го типа – у одной (3,5%) и ожирение – у 3 (10%) пациенток. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил $22,8 \pm 4,95$ кг/м², при этом 10% пациенток имели ожирение и 1 женщина (3,5%) – избыточную массу тела. Остеопороз зарегистрирован у 2 (7%) женщин, и остеопения – у 3 (10%) пациенток.

Среди перенесённых и сопутствующих гинекологических заболеваний у обследованных женщин наиболее часто регистрировался эндометриоз яичников (таблица).

При анализе структуры причин, приводящих к ПНЯ, оперативные вмешательства на органах малого таза были отмечены у 17 из 29 женщин (58%), причём наиболее часто были произведены резекции яичников по поводу эндометриоза (17%). В одном случае пациентка перенесла экстирпацию матки с придатками по поводу злокачественной опухоли яичника, без применения химиотерапии, кроме того, зарегистрирован случай ампутации матки по поводу послеродового атонического кровотечения.

Генетическая природа заболевания была выявлена у 3 (10%) пациенток: у 1 (3%) – с чистой формой дисгенезии гонад (Синдром Свайера) с проведением оперативного лечения в подростковом возрасте (удаление дисгерминомы, гонадобластомы), и у 2 (7%) – с характерным семейным анамнезом (прекращение менструальной функции у матерей в 38 лет).

У 2 пациенток прекращение менструальной функции на фоне высоких значений ФСГ было ассоциировано с беременностью (в одном случае – после неосложнённых родов, во втором – после неразвивающейся беременности). Также зарегистрирован один случай манифестации ПНЯ после перенесённого стресса. У остальных пациенток видимых причин обнаружено не было.

При проведении гормональных исследований средний уровень ФСГ составил $53 \pm 27,4$ МЕ/мл, ЛГ – $29 \pm 14,01$ МЕ/мл, АМГ – $0,16 \pm 0,13$ нг/мл, эстрадиола – $202,06 \pm 112,6$ нм/л. При ультразвуковом исследовании органов малого таза отсутствие фолликулярного аппарата отмечено у 17 из 29 женщин (59%), количество антральных фолликулов менее 3 зарегистрировано у 7 (24%) пациенток, у 2 женщин зарегистрировано отсутствие обоих яичников, один яичник отсутствовал у 3 пациенток.

Необходимо отметить, что на момент обращения в ФБГНУ НЦ ПЗСРЧ диагноз ПНЯ был поставлен только у 11 женщин. При этом только 5 из 29 пациенток (17%) получали гормональное лечение по поводу

Гинекологические заболевания в анамнезе у женщин с ПНЯ

Заболевания (Шифр МКБ-10)	n (%)
Эндометриоз яичников(N80.1)	5 (17)
Аденомиоз (N80)	3 (10)
Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) (N80.4)	3 (10)
СПКЯ (E28.2)	2 (7)
Серозная киста (D27)	2 (7)
Дермоидная киста (L72.0)	2 (7)
Внематочная беременность	2 (7%)
Рак яичника (C56)	1 (3,5)
Атоническое кровотечение п/родов (O72)	1 (3,5)

ПНЯ: заместительную гормональную терапию (эстрадиол и дидрогестерон) использовали трое из них, а двое получали комбинированные оральные контрацептивы с эстрадиолом.

В соответствии с результатами нашего исследования основными причинами овариальной недостаточности у женщин, вошедших в регистр ПНЯ ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ в 2014–2016 гг., являлись хирургические вмешательства на органах малого таза и генетические факторы. Наиболее значимыми клиническими симптомами были депрессия, приливы, тревога, НМЦ и первичное бесплодие. Сведения о поздней диагностике ПНЯ и несвоевременном назначении заместительной гормональной терапии согласуются с полученными ранее данными о том, что 50% женщин с данной проблемой до момента постановки правильного диагноза посещают более 3 врачей [10,13]. Таким образом, существуют значительные резервы в оптимизации диагностического процесса и обеспечении своевременной патогенетической терапии женщин с преждевременной овариальной недостаточностью.

Список литературы

1. Марченко Л.А., Залетаев Д.В. Генетическая гетерогенность преждевременного истощения яичников и наследственные факторы ранней менопаузы // Проблемы репродукции. – 2007. – № 1. – С. 6–12.
2. Шипхинева Т.И., Сутурина Л.В., Даржаев З.Ю., Цыренов Т.Б., Ринчиндоржиева М.П. Характеристика причин эндокринного бесплодия у русских и буряток по данным
3. Baber R.J., Panay N., Fenton A. и рабочая группа IMS. Рекомендации IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и ПНЯ // *Climacteric*. – 2016. – doi.org/10.3109/13697137.2015.112916.
4. Brant W.O., Rajimwale A., Lovell M.A. et al. Gonadoblastoma and Turner syndrome // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 175. – С. 1858–1860.
5. Fenton A., Panay N. Estrogen, menopause and joints // *Climacteric*. – 2016. – Vol. 19 (2). – P. 107–108.
6. Hagerman R.J., Leavitt B.R., Farzin F. et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the FMR1 premutation // *Am. J. Hum. Genet.* – 2004. – Vol. 74. – P. 1051–1056.
7. Lambalk C.B., van Disseldorp J., de Koning C.H., Broekmans F.J. Testing ovarian reserve to predict age at menopause // *Maturitas*. – 2009. – Vol. 63. – P. 280–291.
8. Panay N., Fenton A. Menopause in the 21st century: the need for research and development // *Climacteric*. – 2016. – Vol. 19 (3). – P. 213–214.
9. Panay N., Kalu E. Management of premature ovarian failure // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2009. – Vol. 23 (1). – P. 129–140.
10. Panay N., Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: Time for action! // *Climacteric*. – 2016. – Vol. 19 (1). – P. 1–2.
11. Schenck-Gustafsson K., Brincat M., Erel T., Gambacciani M., Lamberdounaki I., Tremorlieres F. et al. EMAS position statement: managing the menopause in the context of coronary heart disease // *Maturitas*. – 2011. – Vol. 68. – P. 94–97.
12. Stenchever M.A., Droegemueller W., Herbst A.L. et al. Primary secondary amenorrhea // In: Stenchever M.A., Droegemueller W., Herbst A.L., Mishell D.R.J., eds. *Comprehensive gynecology*. – St. Louis: Mosby, 2001. – P. 1099–1123.
13. Vujovic S., Brincat M., Erel T., Gambacciani M., Lambrinouaki I., Moen M.H. et al. EMAS position statement: Management women with premature ovarian failure // *Maturitas*. – 2010. – Vol. 67. – P. 91–93.