

УДК 618.11-008.64

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СИНДРОМ ИСТОЩЕНИЯ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ЛАКТАЦИОННОЙ АМЕНОРЕИ**Якимова А.В., Надеев А.П., Макаров К.Ю.***ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: yakimova@hotmail.com*

Частота синдрома истощения яичников (СИЯ) в популяции составляет 1,5%, а в структуре вторичной аменореи – до 10%. Пациентка Б., 26 лет обратилась на консультацию в медицинский консультативный центр ГБОУ НГМУ с жалобами на отсутствие менструальной функции через год по окончании грудного вскармливания. По окончании лактационного периода имела избыточную массу тела (ИМТ 32), за год похудела на 26 кг без применения медикаментов, и на момент обращения за медицинской помощью ИМТ составил 27. При обследовании был выявлен гипергонадотропный гипогонадизм. Эстроген-дефицитное состояние сопровождалось вегетативными симптомами, характерными для патологического течения периода менопаузального перехода. При сборе семейного анамнеза было выяснено, что у матери менструальная функция прекратилась в 35 лет, у тетки по материнской линии – в 37. Была выполнена биопсия яичников и патоморфологическое исследование биоптатов. В результате обследования установлен диагноз синдрома истощения яичников. На фоне назначенной заместительной гормональной терапии самочувствие пациентки улучшилось, регулярно наблюдается менструально-подобная реакция. В развитии синдрома истощения яичников у описанной пациентки сыграли роль генетические факторы, учитывая данные семейного анамнеза.

Ключевые слова: синдром истощения яичников, гипергонадотропная аменорея**CLINICAL CASE: A SYNDROME OF PREMATURE OVARIAN FAILURE AFTER LACTATIONAL AMENORRHEA****Yakimova A.V., Nadeev A.P., Makarov K.Y.***(Novosibirsk state medical University of the Health Ministry of the Russian Federation, Novosibirsk, e-mail: yakimova@hotmail.com)*

Frequency syndrome of exhaustion of ovaries (Premature Ovarian Failure syndrome) in a population is 1,5 %, and in the structure of secondary amenoria – to 10%. Patient B., 26 y.o. appealed on consultation in medical consultative center with complaints about absence of menstrual function in a year upon termination of lactation. Upon termination of lactational period had surplus body weight, for a year became thin on 26 kg without application of medications, and in the moment of appeal body mass index was 27. At an inspection hypergonadotrophic hypogonadism was realised. Low estrogen-level condition was accompanied by vegetative symptoms which are usual for the pathological flow of period of menopausal transition. It was found out at taking the family anamnesis, that for a mother a menstrual function ceased in 35, for an aunt on a maternal line – in 37. The biopsy of ovaries and pathology research was executed. As a result of patient's examination, the syndrome of Premature Ovarian Failure was diagnosed. On a background the appointed hormone therapy patient's condition became better and menstrual-similar reaction was regularly. In development of Premature Ovarian Failure syndrome for the described patient genetic factors probably, played the main role, taking into account data of family anamnesis.

Keywords: syndrome of premature ovarian failure, hypergonadotropic amenorrhea

Синдром истощения яичников (СИЯ) – это патологический симптомокомплекс, включающий вторичную аменорею, бесплодие, вегетососудистые нарушения у женщин моложе 40 лет с нормальной менструальной и репродуктивной функцией в прошлом. Частота СИЯ в популяции составляет 1,5%, а в структуре вторичной аменореи – до 10% [4, 9]. Существует ряд теорий, объясняющих причины истощения яичников: пре- и постпубертатная деструкция ооцитов яичников, хромосомные аномалии, аутоиммунные расстройства и др. Точная природа преждевременного выключения функции яичников неясна. Это состояние описывается как «многофакторный синдром», в развитии которого могут принимать участие генетические факторы (нарушения на коротком и длинном плече X хромосомы: дефект гена ZFX и генов, расположенных на участке Xq 21,3-q27; Xq-26,1-q27; Xq133-q21,1), фер-

ментопатии (галактоземия), аутоиммунные, инфекционно-токсические, психогенные факторы внешней среды, а также дефекты в структурах гонадотропинов и/или их действия [3,8].

Собственное клиническое наблюдение

В медицинский консультативный центр Новосибирского государственного медицинского университета обратилась пациентка Б., 26 лет с жалобами на отсутствие менструальной функции через год по окончании грудного вскармливания. В анамнезе единственная беременность, закончившаяся родами в срок, беременность осложнилась артериальной гипертензией. Общая прибавка массы за беременность – 20 кг. После родов менструальная функция не восстановилась. Грудное вскармливание продолжалось полтора года. По окончании лактационного периода имела избыточную массу тела

(ИМТ 32), за год похудела на 26 кг без применения медикаментов, и на момент обращения за медицинской помощью ИМТ составил 27. Из анамнеза: менархе в 14 лет, менструальный цикл установился через полгода, продолжительностью 28 дней, менструации по 4–5 дней. Соматический анамнез отягощен только детскими инфекциями – инфекционным паротитом и ветряной оспой. При сборе семейного анамнеза было выяснено, что у матери менструальная функция прекратилась в 35 лет, у тетки по материнской линии – в 37. Пациентка также предъявляла жалобы на ощущения приливов жара до 10 раз за сутки и гипергидроз в течение 3 месяцев до обращения за медицинской помощью.

Материалы и методы исследования

Применяли тесты функциональной диагностики, исследование гормонов сыворотки крови, сыворотки крови на наличие антиовариальных антител, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистологическое исследование биоптатов яичников, иммуногистохимическое исследование биоптатов яичников.

Результаты исследования и их обсуждение

По тестам функциональной диагностики получены свидетельства выраженной гипofункции яичников: симптом зрачка был отрицательным, базальная температура была монофазная. Путем проведения гормональной пробы маточная форма аменореи была исключена. При двукратном исследовании гормонов сыворотки крови был выявлен гипергонадотропный гипогонадизм: уровень эстрадиола составил $(23,8 \pm 1,9)$ нг/мл (при норме от 40 до 300 нг/мл). Уровень фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) был повышен до 38 мЕд/л, а лютеинизирующего (ЛГ) – до 46 мЕд/л.

Также проводили определение антимюллерова гормона. Антимюллеров гормон (АМГ), другие названия – антимюллеровская субстанция или антимюллеровский фактор, является одним из наиболее интересных маркеров репродуктивной системы женщины, появившихся за последние годы. Измерение АМГ позволило изучить более глубокие процессы роста и созревания фолликулов и уточнить патогенез некоторых гинекологических заболеваний. Максимум уровня АМГ достигает к расцвету репродуктивной функции женщины в 20–30 лет, после чего постепенно снижается и к менопаузе равняется нулю [1]. Уровень АМГ в течение менструального цикла женщины остается постоянным и почти не зависит от колебаний гипofизарных гонадотропинов [5, 7]. Одиночное измерение АМГ в любой

день менструального цикла дает полную клиническую информацию о состоянии овариального резерва [6]. В последние годы АМГ был предложен как показатель наличия фолликулов у пациенток с ПИЯ. Massin N. et al. (цит. по [1]), измерили уровень АМГ, и сравнили его с данными биопсии яичников у пациенток с СИЯ и нормальным карiotипом. Уровень АМГ был значительно выше у женщин, у которых при биопсии было обнаружено более 5 фолликулов. При иммуногистохимическом исследовании экспрессии АМГ клетками гранулезы фолликулов было обнаружено, что у пациенток с СИЯ уровень выделения АМГ преантральными фолликулами находится в пределах нормы, однако в антральных фолликулах он снижен. Соответственно, был сделан вывод о важности измерения АМГ как маркера наличия персистирующих фолликулов у пациенток с СИЯ. Возможно, АМГ является лучшим показателем овариального резерва, чем базальные уровни ФСГ и ингибина В [1]. Всё вышеописанное послужило основанием для определения АМГ у пациентки Б. Антимюллеров гормон у нее определялся в следовых количествах – 0,26 нг/мл. После введения эстрадиола наблюдали снижение ФСГ и ЛГ.

Высокий уровень гонадотропных гормонов и адекватная реакция на введение эстрадиола позволили нам предполагать, что у пациентки были сохранены резервные способности гипоталамо-гипofизарной системы, в то время как яичники, вероятно, лишены рецепторного аппарата для адекватного ответа на гонадотропную стимуляцию. Антитела к яичниковой ткани не обнаружены, следовательно, исключили аутоиммунный генез патологического состояния. Лапароскопическим доступом была выполнена биопсия яичников, после чего провели иммуно-гистохимическое и патоморфологическое исследование биоптатов.

При гистологическом исследовании биоптата яичника было установлено отсутствие примордиальных фолликулов (рис. 1), при окраске по Ван Гизону (метод окраски микропрепаратов, предназначенный для изучения структуры соединительной ткани. Красителем служит смесь кислого фуксина и пикриновой кислоты, причем первый компонент окрашивает коллагеновые волокна в ярко-красный цвет, а второй придает прочим структурам ткани желтую окраску) выявлен фиброз стромы, многочисленные артерии и вены (рис. 2). Результаты иммуногистохимического исследования на рецепторы эстрогена и прогестерона показали отрицательный результат.

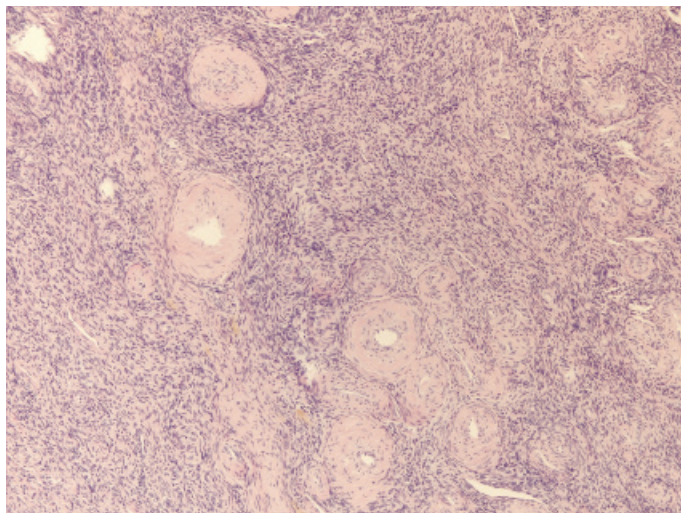


Рис. 1. Яичник. Отсутствуют примордиальные фолликулы. (Окр. гематоксилин-эозин $\times 100$)

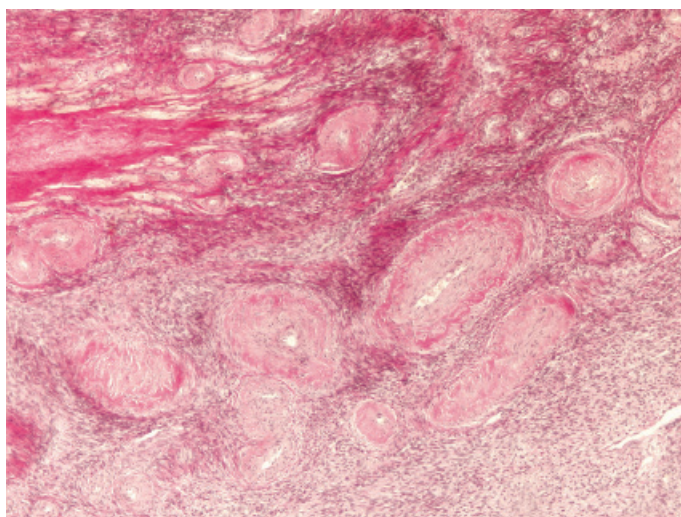


Рис. 2. Фиброз стромы яичника. (Окр. По Ван-Гизону 1×200)

Вывод: результаты патоморфологического исследования яичников подтвердили клинически установленный диагноз синдрома истощения яичников (СИЯ).

Описываемый случай вызывает интерес необычно ранним дебютом заболевания, ведь, как правило, возраст пациенток с СИЯ колеблется в пределах 35–38 лет, а также появлением клинических симптомов после нормальных родов и лактационного периода. Преждевременный дефицит половых гормонов может способствовать более раннему появлению типичных климактерических расстройств, частота которых составляет 60–70% [3], соответствующие симптомы эстрогенного дефицита и имели место в описываемом случае. Так как прямым следствием эстрогенного дефицита в молодом возрасте является возникновение тяжелых нейро-обменно-эндокринных нарушений,

основная задача терапии сводится к профилактике таких нарушений, нормализации гормонального фона, профилактике остеопороза. Согласно исследованиям, опубликованным в последние 10 лет, основными принципами заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у пациенток с ПНЯ являются:

- использование натуральных эстрогенов в минимальных эффективных дозировках, создающих концентрацию эстрадиола в плазме крови на уровне ранней фолликулярной фазы менструального цикла;
- поскольку пациентки по возрасту относятся к репродуктивному периоду, преимущественно используется циклический режим ЗГТ (двухфазные эстроген-гестагенные препараты), на фоне сохраняется менструально-подобная реакция [2, 3].

Нашей пациентке была назначена заместительная гормональная терапия в цикли-

ческом режиме. На фоне лечения самочувствие ее улучшилось, регулярно наблюдается менструально-подобная реакция. В развитии СИЯ в описываемом случае, вероятно, сыграли роль генетические факторы.

Результатом анализа приведенного клинического случая стало создание алгоритма диагностики СИЯ и ведения пациенток с указанным синдромом (рис. 3).



Рис. 3. Алгоритм диагностики синдрома истощения яичников (СИЯ) и ведения пациенток с указанным синдромом

Список литературы

1. Боярский К.Ю. Роль антимюллера гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях /

К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков // Журнал Акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, Вып. 3. – С. 74–83.

2. Марченко Л.А. Преждевременная недостаточность функции яичников: патогенез, диагностика и заместитель-

ная гормональная терапия / Л.А. Марченко, Г.В. Тагиева, Л.М. Ильина // Гинекология. – 2004. – № 6(6). – С. 315–319.

3. Сметник В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 632 с.

4. Davis S.R. Premature Ovarian Failure // *Maturitas*. – 1996. – № 23. – С. 1–18.

5. Hehenkamp W.J., Looman C.W., Themmen A.P., de Jong F.H., Te Velde E.R., Broekmans F.J. Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2006 Oct. – № 91(10). – P. 4057–63.

6. La Marca A., Giulini S., Tirelli A., Bertucci E., Marsella T., Xella S., Volpe A. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology // *Hum Reprod*. – 2007 Mar. – № 22(3). – P. 766–71.

7. La Marca A., Stabile G., Arsenio A.C., Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle // *Hum Reprod*. – 2006 Dec. – № 21(12). – P. 3103–7.

8. Rebar R.W. Clinical ferules of young women with hypergonadotropic amenorrhea / Rebar R.W., Conolly H.V. // *Fertil. Steril*. – 1990. – № 53. – P. 804–810.

9. Wheeler C.A. Premature Ovarian Failure: treatment strategies // *Journal of Reproduct. Immunol*. – 1995. – № 76 (5). – P. 130–131.

References

1. Boyarskij K.Yu. Rol' antimyullerova gormona (AMG) v norme i pri razlichnyx ginekologicheskix zabollevaniyax / Boyarskij K.Yu., Gajdukov S.N. // *Zhurnal Akusherstva i zhenskix boleznej*, 2009. t.58, vyp. 3, pp. 74–83.

2. Marchenko L.A. Prezhdevremennaya nedostatochnost' funktsii yaichnikov: patogenez, diagnostika i zamestitel'naya gormonal'naya terapiya / Marchenko L.A., Tagieva G.V., Il'ina L.M. // *Ginekologiya*. 2004. 6(6). pp. 315–319.

3. Smetnik V.P. Neoperativnaya ginekologiya / Smetnik V.P., Tumilovich L.G. // М.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2006. 632 p.

4. Davis S.R. Premature Ovarian Failure / Davis S.R. // *Maturitas*. 1996; 23: 1–18.

5. Hehenkamp W.J., Looman C.W., Themmen A.P., de Jong F.H., Te Velde E.R., Broekmans F.J. Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct; 91(10):4057-63.

6. La Marca A., Giulini S., Tirelli A., Bertucci E., Marsella T., Xella S., Volpe A. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2007 Mar; 22(3):766-71.

7. La Marca A., Stabile G., Arsenio A.C., Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2006 Dec; 21(12): 3103–7.

8. Rebar R.W. Clinical ferules of young women with hypergonadotropic amenorrhea. / Rebar R.W., Conolly H.V. // *Fertil. Steril* 1990. no. 53. pp. 804–810.

9. Wheeler C.A. Premature Ovarian Failure: treatment strategies/ Wheeler C.A. // *Journal of Reproduct. Immunol*. 1995. no. 76 (5). pp. 130–131.

Рецензенты:

Кливер Е.Э., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии, ФГБУ «НИИПК им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск;

Киселева Т.В., д.м.н., врач акушер-гинеколог, МБУЗ НСО «Гинекологическая больница № 2», г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 11.07.2013.