



УДК 618.11

Поступила 21.12.2017

Оценка частоты использования заместительной гормональной терапии у женщин с преждевременной недостаточностью яичников по обращаемости

И.И. Коваленко¹, А.В. Лыбыгина¹, Е.Б. Дружинина², К.В. Крылова²¹Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека;²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Иркутск, Россия

Введение

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – это клинический синдром, типичным проявлением которого является стабильная или эпизодическая гипергонадотропная аменорея у женщин моложе 40 лет [27] с нормальным кариотипом, которые ранее имели регулярный менструальный цикл [17]. Данная патология характеризуется симптомами гипоестрогении и повышенным уровнем гонадотропинов, олигоменореей или аменореей. Сегодня частота ПНЯ, по разным данным, составляет от 1–3% [16, 23] до 10% женской популяции [20].

Точная природа данной патологии до конца не ясна и обусловлена генетическими, хромосомными, аутоиммунными, инфекционно-токсическими, психогенными факторами, а также дефектами в структурах гонадотропинов [7, 13, 17].

По современным данным, ПНЯ может развиваться вследствие снижения фолликулярного пула, нарушенного фолликулогенеза и ускорения процесса апоптоза и атрезии фолликулов [12]. Изучение роли митохондриальной дисфункции не только в генезе апоптоза, но и в качестве основного пускового фактора в развитии ПНЯ в будущем позволит разработать новые терапевтические подходы в лечении этого патологического состояния [6, 13].

Известно, что сниженный овариальный резерв у курящих женщин встречается в 3 раза чаще, чем у некурящих [24, 25]. ПНЯ может быть ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, тиреоидиты, аплазия тимуса, гипофункция надпочечников [20, 24].

Частота возникновения ятрогенной ПНЯ растет в связи с большим процентом выживаемости после химио- и лучевой терапии [17]. Любое оперативное вмешательство на органах малого таза может повредить яичники. Проведение данных манипуляций без учета дальнейших репродуктивных планов женщины зачастую приводит к выраженному снижению овариального резерва [14, 25]. Известно, что женщины с ПНЯ имеют повышенный риск заболеваний, ассоциированных с возрастом, и преждевременной смертности. Эти пациентки входят в группу риска по эндотелиальной дисфункции, сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), метаболическому синдрому, инсулинорезистентности. Они чаще подвержены развитию остеопороза, саркопении, нарушениям когнитивной функции и сексуальным расстройствам.

Как известно, в основе развития ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, лежит дисфункция сосудистого эндотелия [13, 21, 28]. Нарушение функционального состояния эндотелиальных клеток регистрируется у пациенток с ПНЯ и по данным наших авторов [2].

Методом выбора лечения при ПНЯ является заместительная гормональная терапия (ЗГТ), направленная на коррекцию дефицита эстрогенов, улучшения качества жизни и профилактику возраст-ассоциированных заболеваний [12, 17].

Молодые женщины с ПНЯ испытывают патологический дефицит эстрогенов. Риск формирования патологии у них существенно выше, чем риск, связанный с применением самой ЗГТ [16].

ЗГТ при ПНЯ имеет некоторые особенности: пациенткам требуются более высокие дозы гормонов, поскольку в отличие от естественной менопаузы, при которой наблюдается постепенное растянутое во времени уменьшение эндогенного образования эстрогенов, при ПНЯ этот процесс ускорен во времени [5, 6, 24]. Необходимо применять ЗГТ до возраста естественной менопаузы (даже если при этом ее продолжительность превысит 5 лет), а при необходимости и больше [17].

В последние годы появились предложения о целесообразности добавления к традиционной ЗГТ инъекции тестостерона. Подобные рекомендации были предложены пациенткам с двусторонней овариоэктомией, особенно женщинам с низким либидо, у которых в 40% случаев отмечаются симптомы дефицита андрогенов. Однако исследований в этом плане проведено крайне мало и, учитывая отсутствие зарегистрированных для женщин препаратов, может потребоваться применение препаратов, предназначенных для мужчин, в более низких дозах [17, 18].

Комбинированные эстроген/прогестагенные контрацептивы (КОК) могут применяться непрерывно вплоть до ожидаемого времени наступления менопаузы, но данные относительно влияния на кости и сердечно-сосудистые заболевания отсутствуют. Имеются данные, которые свидетельствуют, что минерализация костей и метаболические эффекты более благоприятны при применении МГТ, чем при использовании КОК [17].

Развиваясь в репродуктивном возрасте, ПНЯ является одной из причин эндокринного бесплодия. В литературе описаны редкие случаи спонтанных беременностей на фоне длительного периода вторичной гипергонадотропной аменореи. Однако частота наступления самостоятельной беременности крайне невысока – 6% [14, 24].

По данным российских авторов, на фоне ЗГТ беременность у больных с ПНЯ наступает в 3,7–5,1% случаев [9, 14].

Экзогенные эстрогены оказывают положительное влияние на овуляцию и фертильность. Имеются предположения, что овуляция происходит только если сывороточные концентрации ФСГ подавлены до значений менее 15 МЕ/л [17, 28].

Таким образом, у пациенток с ПНЯ при нереализованной репродуктивной функции крайне актуальна возможность восстановления овариальной активности.

Нашими коллегами в 2015 г. проведено клиническое наблюдение о влиянии экстракта плаценты человека на функциональную активность овариальной ткани у женщин с ПНЯ [15]. Экстракт человеческой плаценты используется в клинической медицине с первой четверти XX века. С 1956 г. в медицинских целях широко применяется японский препарат «Мэлсмон®» – гидролизат плаценты, получаемый из терминальных ворсин хориона, в состав которого входят 16 незаменимых аминокислот, монополисахариды, полиненасыщенные жирные кислоты и сигнальные пептиды.

Авторы отметили увеличение АМГ в группе пациенток, принимающих мэлсмон, (с $0,36 \pm 0,4$ мкг/мл исходно до $0,87 \pm 0,3$ мкг/мл после 6 недель терапии и $0,66 \pm 0,3$ мкг/мл через 2 месяца терапии), а так-

же положительное влияние на эндометрий: достоверное увеличение толщины М-эхо, что указывает на реализацию антиоксидантного и противовоспалительного действия препарата. Также в экспериментах на животных моделях было доказано снижение уровня провоспалительных цитокинов в условиях хронической интоксикации и хронического воспаления при введении экстракта плаценты человека [20].

Анализ результатов позволяет сделать вывод, что экстракт плаценты человека оказывает нормализующее действие на клеточный метаболизм яичников, способствует нормализации нейрогуморальной функции у пациенток с ПНЯ в 52% случаев и может с успехом применяться для восстановления менструальной функции и лечения вегетососудистых расстройств, особенно у женщин с ПНЯ в самом начале возникновения заболевания с задержками менструации в течение 6 месяцев [15].

До этого исследования в 2014 г. применение данного плацентарного препарата показало снижение частоты психоэмоциональных нарушений, связанных с гипоестрогенией и восстановление менструации без патологического изменения толщины эндометрия в сравнении с плацебо у женщин в перименопаузе. Это объясняется способностью препарата оказывать влияние на клеточное дыхание, повышая активность митохондриальных ферментов без стимуляции выработки гормонов [3].

Другим коллективом российских ученых представлены результаты оценки терапевтической эффективности и безопасности применения аллогенного пептидного препарата «Мэлсмон» при подготовке к протоколам вспомогательной репродукции у пациенток с предшествующими неудачами. В данном исследовании также показан механизм лечебного действия органопрепарата на потенциал имплантации эндометрия и процессы фолликулогенеза. Авторы считают, что применение этого препарата является эффективным методом повышения результативности ВРТ у наиболее сложных категорий пациенток с НРФ и может быть рекомендовано к использованию при повторных неудачах вспомогательных репродуктивных технологий [11].

Также данной категории пациенток необходимо уделять должное внимание профилактике и лечению остеопороза, учитывая стандарты обследования. Своевременно назначать остеоденситометрию, определять в сыворотке крови концентрации кальция и витамин Д и вносить адекватную коррекцию [17, 27].

Цель исследования

Дать оценку частоты использования заместительной гормональной терапии у женщин с ПНЯ по обращаемости.

Объекты и методы

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 социо-демографических данных, семейного и репродуктивного анамнеза, длительности и истории заболевания, характера терапии. Проводилась оценка антропометрических данных, гинекологическое исследование, 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 исследова-

ния ЛГ – «Гонадотропин ИФА-ЛГ», («Алкор Био», Россия). Для исследования эстрадиола использовали тест-системы «эстрадиол-ИФА» (ООО «ХЕМА, Россия), для исследования АМГ – «AMH Gen II ELISA» (Beckman Coulter, США).

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

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA6.0.

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных женщин 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 [4].

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%), 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. Остеопороз зарегистрирован у 2 (7%) женщин и остеопения у 3 (10%) пациенток.

Среди перенесенных и сопутствующих гинекологических заболеваний у обследованных женщин наиболее часто регистрировался эндометриоз яичников 5 (17%).

При анализе структуры причин, приводящих к ПНЯ, оперативные вмешательства на органах малого таза были отмечены у 17 из 29 женщин (58%), причем 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), 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 неосложненных родов, во втором – после неразвивающейся беременности). Также зарегистрирован один случай манифестации ПНЯ после перенесенного стресса. У остальных пациенток видимых причин обнаружено не было [4].

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 двух женщин зарегистрировано отсутствие обоих яичников, у трех пациенток отсутствовал один яичник.

Необходимо отметить, что на момент обращения диагноз ПНЯ был поставлен только у 11 женщин. При этом только 5 из 29 пациенток (17%) получали гормональное лечение по поводу ПНЯ: заместительную гормональную терапию (эстрадиол и дидрогестерон) использовали трое из них, а двое получали комбинированные оральные контрацептивы с эстрадиолом.



Таблица 1

Результаты оценки симптомов дефицита эстрогенов у женщин с ПНЯ до и после лечения через 3 месяца

Симптом	n (%)		p
	до лечения	после лечения	
приливы	22 (75,8)	2 (6,9)	0,00002
сердцебиение	10 (34,5)	2 (6,9)	0,02334
нарушения сна	12 (41,2)	2 (6,9)	0,00443
депрессия	24 (82,8)	2 (6,9)	0,00001
раздражительность	18 (62)	5 (17,3)	0,00018
тревога	20 (68,9)	4 (13,8)	0,00006
утомляемость	9 (31)	1 (3,4)	0,01333
диспареуния	5 (17,3)	1 (3,4)	0,01333
повышение веса	6 (20,7)	0	-
сухость кожи	25 (86,2)	2 (6,9)	0,00001

* – критерий МакНемара χ^2 (B/C) ($p < 0,05$)

Результаты оценки симптомов дефицита эстрогенов и характеристика основных гормональных показателей у женщин с ПНЯ до и после лечения через 3 месяца

Как видно из таблицы 1, на фоне проводимого лечения (ЗГТ, КОК, органотерапия) все симптомы дефицита эстрогенов значительно снизились.

Также на фоне лечения статистически значимо снизились концентрации ФСГ и ЛГ ($p < 0,05$), значения АМГ и эстрадиола статистически значимо увеличились ($p < 0,05$) (табл. 2).

После внесения в регистр ПНЯ, 5/29 (17%) пациенток продолжали получать ЗГТ: фемостон 2/10. Остальным женщинам 24/29 (83%) впервые была назначена ЗГТ. Однако 3/29 (10%) женщин после консультирования предпочли использовать КОК. Следует отметить, что 2/29 (7%) пациентки отказались от гормонального лечения, одна по причине гормонофобии и высокого риска тромбозов с учетом семейного анамнеза, вторая по причине гормонофобии. Этим двум пациенткам была назначена плацентарная терапия (органопрепаратом «Мэлсмон»).

На данный момент фемостон 2/10 получают 8/29 (27%) женщин, фемостон 1/5 принимают 2/29 (7%) пациентки, анжелик 3/29 (10%), климонорм – 3/29 (10%), эстрожель 1,5 мг (дивигель 2 мг) в сочетании с утрожестаном 200 мг (праджисаном) 4/29 (14%) пациенток. КОК (клайра, модэлла либера) принимают 4/29 (14%) женщин. Сочетание ЗГТ с плацентарным препаратом получает одна (3%) пациентка.

По данным УЗИ у 5/29 (17%) женщин на фоне ЗГТ (фемостон 2/10) отмечалась овуляторная активность. Интересно отметить рост фолликулов и увеличение толщины эндометрия при применении плацентарной терапии у обеих пациенток, а также полное купирование симптомов эстрогендефицита, что подтверждается ранее проводимыми исследованиями [3].

Выводы

В соответствии с результатами нашего исследования, 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 трех врачей [16, 24].

Следовательно, необходимо вовремя диагностировать ПНЯ: выяснить причины отсутствия менструаций более 3–4 месяцев, найти сопутствующие аутоиммунные болезни и провести кариотипирование. Тактика врача должна зависеть от репродуктивных планов данной категории женщин, желает ли пациентка иметь беременность или же ей необходимо только качество жизни [17, 21, 24].

Своевременная гормональная терапия позволяет решить основные проблемы, связанные с дефицитом гормонов и снижением качества жизни.

При этом использование данного вида терапии должно соответствовать основным принципам: своевременное начало, применение препаратов в минимально эффективной дозе, использование половых стероидов, аналогичных натуральным, а также уменьшение дозы эстрогена после нескольких лет использования ЗГТ и переход на непрерывную схему терапии через 5 лет использования циклического режима [5, 17, 27].

Путь введения (пероральный, трансдермальный, внутриматочный, вагинальный) определяется в зависимости от наличия соматической патологии пациентки и предпочтений самой женщины. При наличии желчекаменной болезни, ожирения, мигрени, отягощенного анамнеза по тромбозам, предпочтение следует отдавать трансдермальному и вагинальному путям введения [2, 3, 7].

Для повышения безопасности, переносимости КОК и для расширения возможности выбора разработаны препараты, содержащие не синтетические, а идентичные натуральным эстрогены, в частности, эстрадиола валериат. ЗГТ в виде КОК с натуральным эстрогеном наиболее соответствует патогенетическому лечению данной категории пациенток [1].

Отсутствие гормональной активности органотерапии делает возможным синергическое использование препарата «Мэлсмон» у женщин с дефицитом эстрогенов в комбинации с классическими препаратами ЗГТ без повышения рисков возникновения побочных эффектов [3].

Подводя итог вышесказанному, нельзя не отметить особую категорию пациенток с посткастрационным синдромом, которым необходимо назначение ЗГТ в первые дни после оперативного вмешательства [17]. В нашем наблюдении 2 женщинам после тотальной хирургической стерилизации не была своевременно назначена ЗГТ.

Таблица 2

Характеристика основных гормональных показателей женщин с ПНЯ до и после лечения через 3 месяца

Показатели	Mean (Std.Dev.) / Me (25;75-процентиль)		p
	до лечения	после лечения	
ФСГ мЕД/мл	53,01 (27,44) / 45,00 (27,00; 77,00)	34,55 (25,29) / 25,00 (16,00;43,00)	0,000054
ЛГ мЕД/мл	29,00 (14,01) / 25,00 (18,00;34,00)	19,72 (12,41) / 16,00 (10,00;29,00)	0,000725
АМГ нг/мл	0,16 (0,13) / 0,09 (0,09;0,17)	0,54 (0,64) / 0,09 (0,09;1,00)	0,0013
Эстрадиол нМ/л	202,06 (112,62) / 200,00 (120,00;248,00)	351,13 (190,71) / 312,00 (234,00;400,00)	0,000001



ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е.Н., Григорян О.Р. Менопауза: от контрацепции до менопаузальной гормональной терапии (научно-практическое руководство под редакцией РАН Дедова И.И.). 2017.
2. Игнатьева Р.Е., Густоварова Т.А., Иванян А.Н., Крюковский С.Б., Дмитриева Е.В. Эндотелиальная дисфункция в системе микроциркуляции у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017; 16 (1): 83–87.
3. Коваленко И.И., Аталян А.В. Опыт применения гидролизата плаценты у женщин с климактерическим синдромом в перименопаузе. Гинекология. 2016; 18 (5): 20–25.
4. Коваленко И.И., Сутурина Л.В., Аталян А.В. и др. Характеристика пациенток с преждевременной недостаточностью яичников по данным госпитального регистра. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017; 11 (1): 53–56.
5. Марченко Л.А., Табеева Г.И., Табибуллаева З.Г. Индивидуальный подход при назначении ЗГТ у больных с преждевременной недостаточностью яичников с учетом андрогенного статуса. Эффективная фармакотерапия. 2009; 13: 6–11.
6. Марченко Л.А., Тагиева Г.В., Ильина Л.М. Преждевременная недостаточность функции яичников: патогенез, диагностика и заместительная гормональная терапия. Гинекология. 2004; 6 (6): 315–319.
7. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина; 1995.
8. Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. и др. Преждевременная недостаточность яичников и сердечно-сосудистые заболевания. Акушерство и гинекология. 2015; 8: 47–52.
9. Позднякова А.А., Жажур Н.А., Ганичкина М.Б., Марченко Л.А. Новое в лечении бесплодия при преждевременной недостаточности яичников. Акушерство и гинекология. 2015; 7: 26–32.
10. Рябцева И.Т., Шаповалова К.А. Заместительная гормональная терапия при синдроме постовариоэктомии. Вест. Рос. ассоц. акуш. гин. 2000; 2: 92–94.
11. Силантеева Е.С., Овчинникова М.М., Камилова Д.П., Тищенко М.А., Кузина С.В. Опыт применения аллогенного пептидного препарата Мэлсмон при подготовке к программам вспомогательной репродукции. Женская консультация. 2016; 4: 12.
12. Сметник В.П., Тумилевич Л.Г. Неоперативная гинекология. М.; 2005.
13. Табеева Г.И., Шапилова Н.Н., Жажур Н.А., Позднякова А.А. Марченко Л.А. Преждевременная недостаточность яичников – загадка XXI века. Акушерство и гинекология. 2013; 12: 16–21.
14. Тагиева Г.В. Роль аутоиммунного процесса в генезе преждевременного выключения функции яичников. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01. М.; 2005; 178 с.
15. Царегородцева М.В., Новикова Я.С., Подольн О.Ф. Преждевременная недостаточность яичников: новые возможности терапии. Климактерий. 2016; 3: 26–31.
16. Чеботникова Т.В. Преждевременная недостаточность яичников: мнение экспертов (Расширенный реферат подготовлен по материалам L.M. Nelson, S.N. Covington, R.W. Rebar. Fertil Steril. 2005; 83: 1327–1332). Вестник репродуктивного здоровья. 2007; 22–32.
17. Baber R.J., Panay N., Fenton A., the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016; 19 (2): 109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
18. Burger H., Davis S. Should women be treated with testosterone? Clinical endocrinology. 1998; 49 (2): 159–160.
19. De Vos M., Devroey P., Fauser B.C. Primary ovarian insufficiency. Lancet. 2010; 376 (9744): 911–921. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60355-8.
20. Hoek A., Schoemaker J., Drexhage H.A. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. Endocrin. Rew. 1997; 18 (1): 107–134.
21. Kalantaridou S.N., Naka K.K., Papanikolaou E., Kazakos N., Kravariti M., Calis K.A. et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004; 89 (8): 3907–3913.
22. Kalu E., Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges. Gynecol. Endocrinol. 2008; 24 (5): 273–279.
23. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. Cardiovascular Journal of Africa. 2012; 23 (4): 222–231. doi: 10.5830/CVJA-2011-068.
24. Panay N., Kalu E. Management of premature ovarian failure. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2009; 23 (1): 129–140. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.10.008.
25. Panay N., Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: Time for action! Climacteric. 2016; 19 (1): 1–2. doi: 10.3109/13697137.2015.1127640.
26. Park S.Y., Phark S., Lee M., Lim J.Y., Sul D. Anti-oxidative and anti-inflammatory activities of placental extracts in benzo[a]pyrene-exposed rats. Placenta. 2010; 31 (10): 873–879. doi: 10.1016/j.placenta.2010.07.010.
27. Shelling A.N. Premature ovarian failure. Reproduction. 2010; 140 (5): 633–641. doi: 10.1530/REP-09-0567.
28. 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: 1099–1123.
29. Tartagni M., Cicinelli E., De Pergola G., De Salvia M.A., Lavopa C., Lovero G. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. Fertil Steril. 2007; 87 (4): 858–861.

Аннотация

В статье представлена оценка частоты использования заместительной гормональной терапии у 29 женщин с преждевременной недостаточностью яичников ПНЯ по обращаемости в НЦ ПЗСРЧ с апреля 2014 г. по декабрь 2016 г. Средний возраст женщин составил 34±4,65 года.

После подписания информированного согласия все пациентки были внесены в международный регистр ПНЯ (<https://poiregistry.net>). Наиболее частыми жалобами были: депрессия (83%), приливы жара (76%), тревога (69%), менструальные расстройства (65%), первичное бесплодие выявлено у 52%. Средний уровень ФСГ составил 53±27,4 МЕ/мл; АМГ – 0,16±0,13 нг/мл. Основными причинами ПНЯ явились хирургические вмешательства на органах малого таза (58%), в том числе по поводу эндометриоза (17%), и генетический фактор заболевания (10%). На момент обращения диагноз ПНЯ был поставлен только у 11 женщин. При этом только 5 из 29 пациенток (17%) получали гормональное лечение по поводу ПНЯ: заместительную гормональную терапию использовали трое из них, а двое получали комбинированные оральные контрацептивы. Причем 2 женщинам после тотальной хирургической стерилизации не была назначена своевременно ЗГТ.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, дефицит эстрогенов, ЗГТ, комбинированные оральные контрацептивы, органотерапия

Сведения об авторах:

Коваленко Инна Ильинична, к.м.н, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; ул. Тимирязева, д. 16, Иркутск, 664003, Россия; e-mail: innakov2010@yandex.ru;

Лабыгина Альбина Владимировна, д.м.н, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; ул. Тимирязева, д. 16, Иркутск, 664003, Россия; e-mail: albinalab2212@mail.ru;

Дружинина Елена Борисовна, д.м.н, доцент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования - филиал ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; м/р Юбилейный, 100, Иркутск, 664049, Россия; заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий Областного перинатального центра ГБУЗ Иркутская областная клиническая больница; м/р Юбилейный, 100, Иркутск, 664049, Россия; e-mail: ebdru@mail.ru;

Крылова Ксения Викторовна, аспирант кафедры перинатальной и репродуктивной медицины, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования - филиал ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; м/р Юбилейный, 100, Иркутск, 664079, Россия; e-mail: Aksy12@mail.ru.

Для контактов:

Коваленко Инна Ильинична, e-mail: innakov2010@yandex.ru.

Как цитировать:

Коваленко И.И., Лабыгина А.В., Дружинина Е.Б., Крылова К.В. Оценка частоты использования заместительной гормональной терапии у женщин с преждевременной недостаточностью яичников по обращаемости. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2018; (1):47–52.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Received 21.12.2017

Evaluation of the frequency of hormone replacement therapy in women with premature ovarian failure

I.I. Kovalenko¹, A.V. Labygina¹, E.B. Druzhinina², K.V. Krylova²¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; ² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

This article presents an assessment of the frequency of use of HRT in 29 women with premature ovarian failure (POF) seeking medical advice in the clinic of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems from April 2014 till December 2016. The mean age was 34±4,65 years.

All patients signed the informed consent and were added to the international POI registry (<https://poiregistry.net>). 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±SD) were as follows: FSH –53±27,4 IU/mL, AMH – 0,16±0,13 ng/mL. The most frequent POI causes were pelvic surgery (58%), including ones due to endometriosis (17%), and genetic causes (10%). At the time of the treatment, only 11 women were diagnosed with POF. Only 5 out of 29 patients (17%) received hormonal treatment for POF: three of them used hormone replacement therapy, and two received combined oral contraceptives. Moreover, two women underwent total surgical sterilization were not prescribed HRT in due course.

Key words: premature ovarian failure, estrogen deficiency, HRT, combined oral contraceptives, organotherapy.

REFERENCES

1. Andreeva E.N., Grigoryan O.R. Menopause: from contraception to menopausal hormone therapy (scientific and practical guidance edited by the RAS Dedova I.I.). 2017. Russian.
2. Ignatieva R.E., Gustovarova T.A., Ivanyan A.N., Kryukovsky S.B., Dmitrieva E.V. Endothelial dysfunction in the microcirculation system in patients with premature ovarian failure. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2017; 16 (1): 83–87. Russian.
3. Kovalenko I.I., Atalyan A.V. Experience in the application of placental hydrolyzate in women with menopausal syndrome in the perimenopause. *Ginekologiya*. 2016; 18 (5): 20–25. Russian.
4. Kovalenko I.I., Suturina L.V., Atalyan A.V. et al. Characteristics of patients with premature ovarian failure according to the hospital register. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2017; 11 (1): 53–56. Russian.
5. Marchenko L.A., Tabeeva G.I., Gabibullaeva Z.G. Individual approach in the appointment of HRT in patients with premature ovarian failure with regard to androgen status. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2009; 13: 6–11. Russian.
6. Marchenko L.A., Tagieva G.V., Ilyina L.M. Premature failure of ovarian function: pathogenesis, diagnosis and hormone replacement therapy. *Ginekologiya*. 2004; 6 (6): 315–319.
7. Pal'tsev M.A., Ivanov A.A. Intercellular interactions. M.: Meditsina; 1995. Russian.
8. Pozdnyakova A.A., Marchenko L.A., Runikhina N.K. et al. Premature ovarian failure and cardiovascular diseases. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 8: 47–52. Russian.
9. Pozdnyakova A.A., Zhakhur N.A., Ganichkina M.B., Marchenko L.A. New in the treatment of infertility in premature ovarian failure. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 7: 26–32. Russian.
10. Ryabtseva I.T., Shapovalova K.A. Hormone replacement therapy in post-retarctomy syndrome. *Vest. Ros. assots. akush.-gin.* 2000; 2: 92–94. Russian.
11. Silanteva E.S., Ovchinnikova M.M., Kamilova D.P., Tishchenko M.A., Kuzina S.V. The experience of the use of Malmsson's allogeneic peptide preparation in preparation for assisted reproduction programs. *Zhenskaya konsul'tatsiya*. 2016; 4: 12. Russian.
12. Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Non-operative gynecology. M.; 2005. Russian.
13. Tabeeva G.I., Shamilova N.N., Zhahur N.A., Pozdnyakova A.A. Marchenko L.A. Premature failure of the ovaries is a mystery of the XXI century. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 12: 16–21. Russian.
14. Tagieva G.V. The role of the autoimmune process in the genesis of premature ovarian function shutdown. *Dis. ... cand. honey. science*: 14.00.01. M.; 2005. Russian.
15. Tsaregorodtseva M.V., Novikova Ya.S., Podolyan O.F. Premature ovarian failure: new therapeutic options. *Klimakterii*. 2016; 3: 26–31. Russian.
16. Chebotnikova T.V. Premature failure of the ovaries: expert opinion (Extended abstract prepared according to materials L.M. Nelson, S.N. Covington, R.W. Rebar. *Fertil Steril*. 2005; 83: 1327–1332). *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2007; 22–32. Russian.
17. Baber R.J., Panay N., Fenton A., the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19 (2): 109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
18. Burger H., Davis S. Should women be treated with testosterone? *Clinical endocrinology*. 1998; 49 (2): 159–160.
19. De Vos M., Devroey P., Fauser B.C. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*. 2010; 376 (9744): 911–921. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60355-8.
20. Hoek A., Schoemaker J., Drexhage H.A. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocrin. Rew.* 1997; 18 (1): 107–134.
21. Kalantaridou S.N., Naka K.K., Papanikolaou E., Kazakos N., Kravariti M., Calis K.A. et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89 (8): 3907–3913.
22. Kalu E., Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24 (5): 273–279.
23. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2012; 23 (4): 222–231. doi: 10.5830/CVJA-2011-068.
24. Panay N., Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2009; 23 (1): 129–140. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.10.008.
25. Panay N., Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: Time for action! *Climacteric*. 2016; 19 (1): 1–2. doi: 10.3109/13697137.2015.1127640.
26. Park S.Y., Phark S., Lee M., Lim J.Y., Sul D. Anti-oxidative and anti-inflammatory activities of placental extracts in benzo[a]pyrene-exposed rats. *Placenta*. 2010; 31 (10): 873–879. doi: 10.1016/j.placenta.2010.07.010.
27. Shelling A.N. Premature ovarian failure. *Reproduction*. 2010; 140 (5): 633–641. doi: 10.1530/REP-09-0567.
28. 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: 1099–1123.
29. Tartagni M., Cicinelli E., De Pergola G., De Salvia M.A., Lavopa C., Loverro G. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2007; 87 (4): 858–861.

Authors:

Kovalenko Inna I., PhD, Researcher at the Laboratory of Gynecological Endocrinology of Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russia; e-mail: innakov2010@yandex.ru;
Labygina Albina V., MDSc, researcher at the Laboratory of Gynecological Endocrinology of Scientific Center for Family Health



and Human Reproduction; 16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russia; e-mail: albinalab2212@mail.ru;

Druzhinina Elena B., MDSc, associate professor of the Department of Perinatal and Reproductive Medicine Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - a branch of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Russian Federation Ministry of Health; 100 Yubileyny, Irkutsk, 664049, Russia; Head for the Department of assisted reproductive technologies of the Regional Perinatal Center of the Regional Clinical Hospital of the Irkutsk Regional Clinical Hospital; 100 Yubileyny, Irkutsk, 664049, Russia; e-mail: ebdr@mail.ru;

Ksenova Ksenia V., postgraduate student of the Department of Perinatal and Reproductive Medicine. Irkutsk State Medical Academy

of Postgraduate Education - branch of the State Security Academy of the Russian Federation; 100 Yubileyny, Irkutsk, 664079, Russia; e-mail: Aksy12@mail.ru.

Corresponding author:

Kovalenko Inna I., e-mail: innakov2010@yandex.ru.

Suggested citation for this article:

Kovalenko I.I., Labygina A.V., Druzhinina E.B., Krylova K.V. Evaluation of the frequency of hormone replacement therapy in women with premature ovarian failure. *Akusherstvo i ginecologija Sankt-Peterburga*. 2018;(1):47-52.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interests.