

ПРОБЛЕМА РАННЕЙ МЕНОПАУЗЫ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ЯИЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**Л. Р. Агабабян, Ю. А. Тангилова**

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: преждевременная яичниковая недостаточность, фолликулостимулирующий гормон, гемостаз, тромбоцитопатии, репродуктивный возраст.

Tayanch so'zlar: muddatdan oldin tuxumdon yetishmovchiligi, follikulostimullovchi gormon, gemostaz, trombotopatiya, reproduktiv yosh.

Key words: premature ovarian failure, follicle-stimulating hormone, hemostasis, thrombocytopeny, reproductive age.

Преждевременная яичниковая недостаточность (ПЯН) определяется как аменорея, развившаяся на фоне повышения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и снижения функции яичников у женщин репродуктивного возраста (до 40 лет). Естественно, что преждевременное прекращение функции яичников, до достижения возраста естественной менопаузы, тяжело переносится пациентками и имеет множество отрицательных влияний на организм женщины, на ее самочувствие, функцию всех органов и систем. До сих пор нет новых ранних методов прогнозирования тромботических осложнений у пациенток с преждевременной яичниковой недостаточностью. Несмотря на то, что в настоящее время имеется определенный прогресс в отношении изучения системы гемостаза, всё чаще наблюдаются осложнения со стороны тромбоцитарного звена у пациенток с преждевременной яичниковой недостаточностью. Считается, что риск смерти от ишемической болезни сердца примерно на 80% выше среди женщин с ПНЯ по сравнению с женщинами с менопаузой в возрасте 49–55 лет. Установлено, что с каждым годом задержки менопаузы риск сердечно-сосудистой смертности снижается на 2%. Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что при исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациенток с ПНЯ обнаружена тромбоцитопатия потребления, существенное уменьшение количества тромбоцитов по сравнению с показателями здоровых женщин.

MUDDATDAN OLDINGI TUXUMDON YETISHMOVCHILIGI BO'LGAN AYOLLARDA ERTA MENOPAUZA MUAMMOLARI**L. R. Agababyan, Y. A. Tangirova**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston

Muddatdan oldin tuxumdon yetishmovchiligi follikulostimullovchi gormon miqdorining oshishi va tuxumdonlar funksiyasining pasayishi bilan kechadigan amenoreya bo'lib reproduktiv yoshdagi ayollarda uchraydi. Tabiiyki muddatdan oldin tuxumdon yetishmovchiligi, tabiiy menopauzadan ko'ra oldinroq rivojlanishi natijasida, bemorlar tomonidan og'ir o'tqaziladi va ayollarning umumiy holati, organ va sistemalar faoliyatiga ta'sir o'tqazadi. Shunga qaramasdan hozigi kungacha muddatdan oldin tuxumdon yetishmovchiligi bo'lgan ayollarda trombotik asoratlarni prognozlashning aniqlash metodlari ishlab chiqilmagan. Gemostaz tizimini o'rganishda ancha yangiliklar bo'lishiga qaramasdan, muddatdan oldin tuxumdon yetishmovchiligi bo'lgan ayollarda haligacha trombotik tizimda ko'plab asoratlar kuzatilmoqda. Muddatdan oldin tuxumdon yetishmovchiligi kuzatilgan ayollarda, tabiiy menopauzaga kirgan ayollarga (49-55 yosh) ko'ra 80% ko'proq yurak ishemik kasalliklaridan o'lim soni ko'proq. Tasdiqlanganki har yili menopauzani cho'zilishi, yurak qon tomir tizimi o'limini 2% kamaytiradi. Shunday qilib, trombotik tizim holatini o'rganish natijasida, muddatdan oldingi tuxumdon yetishmovchiligi bo'lgan ayollarda gemostaz tizimda trombotiklar sonini keskin pasayishi kuzatilgan, sog'lom ayollarga nisbatan.

THE PROBLEM OF EARLY MENOPAUSE IN WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN FAILURE**L. R. Agababyan, Yu. A. Tangirova**

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Premature ovarian failure (POF) is defined as amenorrhea that has developed against the background of an increase in the level of follicle-stimulating hormone (FSH) and a decrease in ovarian function in women of reproductive age (up to 40 years). Naturally, premature cessation of ovarian function, before reaching the age of natural menopause, is difficult to tolerate patients and has many negative effects on the woman's body, on her well-being, the function of all organs and systems. There are still no new early methods for predicting thrombotic complications in patients with premature ovarian failure. Despite the fact that at present there is some progress in relation to the study of the hemostasis system, complications from the platelet link in patients with premature ovarian failure are increasingly observed. The risk of dying from coronary artery disease is thought to be about 80% higher among women with POF compared with menopausal women aged 49–55 years. It has been found that with each year of delay in menopause, the risk of cardiovascular mortality decreases by 2%. Thus, on the basis of the conducted studies, it was found that in the study of the platelet link of the hemostasis system in patients with POI, thrombocytopeny of consumption was found, a significant decrease in the number of platelets compared to healthy women.

Введение. Преждевременная яичниковая недостаточность (ПЯН) определяется как аменорея, развившаяся на фоне повышения уровня фолликулостимулирующего гормона

(ФСГ) и снижения функции яичников у женщин репродуктивного возраста (до 40 лет). Европейское общество по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE): диагноз ПЯН устанавливается при наличии олигоменореи и вторичной аменореи в течение минимум 4 месяцев в сочетании с уровнем ФСГ > 25 МЕ/л по данным двух исследований, проведенным с интервалом 4 недели [12]. По данным масштабного метаанализа, в который вошли данные 31 исследования, частота ПЯН и ранней менопаузы составила соответственно 3,7% и 12,2% [2,3,4,9]. При этом обнаружено, что чаще ПЯН встречается у женщин, проживающих в развивающихся странах [5,6,8,10] и зависит от возраста. Так, в возрасте 20 лет ПЯН имеет только 1 женщина из 10 000, тогда как в возрасте 30 лет – 1 из 1000. Естественно, что преждевременное прекращение функции яичников, до достижения возраста естественной менопаузы, тяжело переносится пациентками и имеет множество отрицательных влияний на организм женщины, на ее самочувствие, функцию всех органов и систем. Как известно, со снижением продукции эстрогенов яичниками связано прежде всего развитие сердечно-сосудистой патологии у женщин [1,2,7,11], в которой немаловажная роль принадлежит системе гемостаза. Ведущая роль в первичном гемостазе принадлежит тромбоцитам, которые образуют первичную «тромбоцитарную пробку» и принимают участие в тромбопластино-тромбино-фибринообразовании, обеспечивая связь тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного механизмов гемостаза. Участие тромбоцитов в системе гемостаза определяется следующими основными функциями: 1) ангиотрофической (способность образовывать нормальную структуру и функцию стенок микрососудов); 2) адгезивно-агрегационной (способность образовывать в поврежденных сосудах первичную тромбоцитарную пробку); 3) способностью вызывать и поддерживать спазм поврежденного участка сосуда; 4) участием в свертывании крови и ингибирующим влиянием на фибринолиз.

Материал и методы. Изучено состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза у 35 женщин с синдромом ПЯН. Контрольную группу составили 50 женщин с нормальной функцией яичников аналогичного возраста. Всем пациенткам проведено общеклиническое и обязательное физикальное и гинекологическое обследование. Тромбоцитарное звено системы гемостаза изучалось с помощью следующих методов: определения количества тромбоцитов в периферической крови, а так же исследовали агрегационную активность тромбоцитов фотометрическим методом при стимуляции АДФ в концентрации 1×10^{-3} , 1×10^{-5} , 1×10^{-7} , а так же при стимуляции коллагеном. Агрегация тромбоцитов изучалась на агрегометре с одним каналом, производства экспериментальных мастерских АМН РФ, снабженным термостатом на 37° и магнитной мешалкой. Забор крови проводили стерильной иглой из локтевой вены в силиконовую пробирку в соотношении с антикоагулянтом 9:1. В качестве антикоагулянта использовали 3,8% раствор трехзамещенного цитрата натрия. Для изготовления плазмы, богатой тромбоцитами, кровь центрифугировали при 1500 об/мин в течение 7 минут.

Результаты. Средний возраст пациенток основной и контрольной групп составил 29,1 и 30,2 года соответственно. У 10 (28,6%) женщин основной группы и 11 (22%) контрольной обнаружена сопутствующая соматическая патология: гипертоническая болезнь – у 3 пациенток основной группы, ожирение – у 5 в основной и у 1 в контрольной группе, гипотиреоз – у 2 пациенток основной группы.

Обращает на себя внимание поздний возраст становления менструальной функции в группе пациенток с ПЯН: средний возраст наступления менархе составил 15,7 лет в основной группе (с колебаниями от 14 до 17 лет) и 13,2 – в контрольной (с колебаниями от 12 до 14 лет). В основной группе нарушения менструальной функции имели более половины обследованных (16 – 45,7%), которые проявлялись в виде скудных и редких менструаций (гипоменструальный синдром) у 6 женщин, и у 10 – в виде аномальных маточных кровотечений. В течение жизни эти пациентки неоднократно лечились, в основном получали заместительную гормональную терапию. 4 женщинам по поводу АМК была проведена вакуум аспирация, одной – удаление полипа эндометрия. В контрольной группе нарушений менструального цикла выявлено не было. Длительность менопаузы у пациенток основной группы к моменту обследования составила от 1 до 6 лет, в среднем 3,7 лет.

Состояние репродуктивной функции обследованных женщин представлено в таблице

1.

Таблица 1.

Репродуктивная функция обследованных женщин.

| Показатель | Основная группа (n=35) Абс(%) | Контрольная группа (n=50) - Абс(%) |
|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Первичное бесплодие | 11(31,4) | - |
| Вторичное бесплодие | 5(14,3) | 2(4%) |
| Внематочная беременность | 1(2,9) | - |
| Кесарево сечение | 6(17,1) | 5(10%) |
| Роды: | | |
| 1 | 12(34,3) | 14(28%) |
| 2 | 3(8,6) | 26(52%) |
| 3 и более | - | 10(20%) |
| Аборты: | | |
| 1 | 1(2,9) | 4(8%) |
| 2-3 | - | 1(2%) |
| Более 3 | 4(11,4%) | 1(2%) |
| Выкидыши | | |
| 1 | 3(8,6) | 2(4%) |
| 2-3 | 3(8,6) | - |
| Более 3 | - | 1(2%) |
| Не имели сексуальных отношений | 5(14,3) | - |

Таблица 2.

Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза у обследованных женщин.

| Показатели | Женщины без ПЯН | Женщины с ПЯН |
|--|-----------------|------------------------|
| Количество тромбоцитов (1×10^9 /л) | 280,6±7,2 | 211,0±15,6 (p<0,01) |
| Агрегация тромбоцитов: АДФ 1×10^{-3} М T _{ма} (%) | 40,2±2,5 | 38,2±1,7 (p<0,05) |
| Агрегация тромбоцитов: АДФ 1×10^{-5} М T _{ма} (%) | 32,4±2,1 | 14,2±1,1 (p<0,01) |
| Агрегация тромбоцитов: АДФ 1×10^{-7} М T _{ма} (%) | 18,0±1,1 | 18,4±1,2 (p>0,05) |
| Коллаген T _{ма} (%) | 44,6±1,4 | 32,4±1,7(p<0,01) |

Данные о результатах исследования тромбоцитарного звена системы гемостаза у обследованных женщин представлены в таблице 2. При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациенток с ПЯН обнаружена тромбоцитопатия потребления, существенное уменьшение количества тромбоцитов по сравнению с показателями здоровых женщин (p<0,01). Интенсивность агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ 1×10^{-3} М была ниже на 16%, чем в группе здоровых женщин (p>0,05). Интенсивность вторичной агрегации была в 3 раза ниже (p<0,01). При этом отмечались признаки нарушения реакции высвобождения и резкое снижение интенсивности второй фазы агрегации тромбоцитов. Интенсивность первичной агрегации (АДФ 1×10^{-7}) была меньше аналогичного показателя здоровых женщин (p>0,05). При исследовании агрегации тромбоцитов, вызванной коллагеном, имело место уменьшение интенсивности агрегации (p<0,01) и двухкратное удлинение времени латентного периода (до 40-60 секунд). Эти изменения свидетельствуют о развитии у этих пациенток тромбоцитопатии потребления, характерными признаками которой явилось уменьшение количества тромбоцитов и выраженная их дисфункция – уменьшение агрегационной и секреторной активности.

Обсуждение. На основании проведенных исследований установлено, что при исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациенток с ПЯН обнаружена тромбоцитопатия потребления, существенное уменьшение количества тромбоцитов по сравнению с показателями здоровых женщин (p<0,01). Интенсивность агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ 1×10^{-3} М была ниже на 16%, чем в группе здоровых женщин (p>0,05). Интенсивность вторичной агрегации была в 3 раза ниже (p<0,01).

Интенсивность первичной агрегации (АДФ 1×10^{-7}) была меньше аналогичного показателя здоровых женщин ($p > 0,05$). Эти изменения свидетельствуют о развитии у этих пациенток тромбоцитопатии потребления, характерными признаками которой явилось уменьшение количества тромбоцитов и выраженная их дисфункция – уменьшение агрегационной и секреторной активности.

Заключение. Таким образом, преждевременная яичниковая недостаточность является полиэтиологическим заболеванием, существенно снижает качество жизни женщин. У пациенток с преждевременной яичниковой недостаточностью имеет место гиперактивность тромбоцитов. Изменения функциональной активности тромбоцитов свидетельствуют о наличии претромботического состояния у пациенток с ПЯН, что с течением времени может прогрессировать в развитие тромботических осложнений.

На основании данного исследования можно своевременно провести коррекцию системы гемостаза и функции эндотелия сосудов у женщин ПЯН, принимающих препараты для заместительной гормональной терапии.

Использованная литература:

1. Д. Я. Зарипова Перименопауза давридаги аёлларда остеоопорозни башорат килишда кон оптик зичлиги усулини қўллаш // Доктор ахборотномаси, № 1 (102), 2022. С.78-82. DOI: 10.38095/2181-466X-20221032-78-82.
2. Н. Р. Насимова, В. О. Ким, Д. Н. Мухитдинова, М. Ш. Шамсиева Перименопауза ёшидаги аёлларда ултратовуш ва гистероскопик текширувни қийин қилган ҳолатлар // Доктор ахборотномаси, № 1 (102), 2022. С.164-166. DOI: 10.38095/2181-466X-20221032-164-166.
3. Б. Б. Негмаджанов, Н. Р. Насимова, Д. Н. Мухитдинова, Г. Т. Раббимова, Э. Х. Шопулатов Перименопауза давридаги аёлларда эндометрий гиперплазияси // Доктор ахборотномаси, № 3 (100), 2021. С.137-142. DOI: 10.38095/2181-466X-20211003-137-142.
4. Ю. А. Тангилова, Л. Р. Агабабян, З. Худоярова Тухумдонларнинг вақтидан олдин етишмовчилиги бор аёлларда эрта менопауза муммолари // Доктор ахборотномаси, № 1 (102), 2022. С.29-31. DOI: 10.38095/2181-466X-20221042-29-31.
5. Ф.А. Хайдарова, С.С. Фахрутдинова Генетические маркеры в прогнозировании преждевременной недостаточности яичников // Вестник врача, № 4, 2018. С.71-74.
6. Ф.А. Хайдарова, С.С. Фахрутдинова Особенности минеральной плотности костной ткани при преждевременной недостаточности яичников // Вестник врача, № 3, 2018. С.41-46.
7. Agnieszka P., Błażej M(2018). Cardiovascular health in patients with premature ovarian insufficiency.Management of long-term consequences.Menopause Review ,17(3), 109-111.
8. Barrett-Connor E. (2013)Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease. Current opinion in pharmacology, 13(2) 186-191.
9. Blinov D.V., Khazan P.L., Mnatsakanyan A.L., Korabelnikov D.I., Safarov A.T., Pavlova N.V., Zakharova N.S., Ponomarev D.A., Petrenko D (2020) Early menopause and premature ovarian failure: problems and prospects.Obstetrics, gynecology and reproduction, 14(3) 328-345.
10. Gunning M.N., Troia L., Janse F.J.(2020) Premature ovarian insufficiency.Female Reproductive Dysfunction. 01 1-21.
11. Jang H, Hong K, Choi Y.(2017) Melatonin and Fertoprotective Adjuvants: Prevention against Premature Ovarian Failure during Chemotherapy. International journal of molecular sciences, 18(6) 1221.
12. Laven JS. (2016) Primary Ovarian Insufficiency. Seminars in reproductive medicine, 34(4) 230-234.
13. North American Menopause Society.(2010) Estrogen and progestogen use in postmenopausal women:2010 position statement of the North American Menopause Society. Menopause.(New York,N.Y.), 17(2) 242–255.
14. Neumannová H, Müllerová M.(2018) Premature ovarian failure. Predcasne ovarialni selhani.Casopis lekaru ceskych.157(7) 350-353
15. Newson LR, Lewis R.(2018) Premature ovarian insufficiency: why is it not being diagnosed enough in primary care? The British journal of general practice :the journal of the Royal College of General Practitioners, 68(667) 83.
16. Papagianni V, Deligeoroglou E, Makrakis E, Botsis D, Creatsas G.(2011) Response to hormonal treatment of young females with primary or very premature ovarian failure. Gynecological endocrinology:the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology 27(5) 291-299.
17. Shagina V.N., Blokhina I.I., Serov I.S. (2020)Modern view of the syndrome of premature ovarian failure Young scientist. 37 (327) 42-44.
18. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlasisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. (2016) ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Human Reproduction. 31(5) 926-937.