

# СИНДРОМ РЕЗИСТЕНТНИХ ЯЄЧНИКІВ: ПРОГНОЗУВАННЯ, ДІАГНОСТИКА, ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Одним із ключових наукових досягнень останнього сторіччя стало вивчення етіології та патогенезу неплідності. Розробка та застосування складних репродуктивних технологій, як то лапароскопічні реконструктивні операції на придатках, запліднення *in vitro* з різними модифікаціями, агоністи релізінг-гормонів дали змогу успішно подолати значну частку причин неплідності. На фоні таких успіхів дедалі більше уваги привертає така проблема, як синдром рефрактерних яєчників, що є причиною аменореї та неплідності у 2-10% жінок репродуктивного віку [1].

Синдром резистентних яєчників (СРЯ) – стан, що виникає у жінок віком до 36 років, якому властиві вторинна аменорея, макро- та мікроскопічно незмінні яєчники та підвищений рівень гонадотропінів [2]. У літературних джерелах можна зустріти різні синоніми синдрому: синдром резистентних яєчників, паралізованих яєчників, німих яєчників, яєчників, що «відпочивають» [3-5]. Уперше це захворювання було описано 1969 р. G.S. Jones, M. Moraes-Ruchen (Гилязутдинов И.А., 2006) і названо за іменем першої пацієнтки Савадж-синдромом. В основі синдрому лежить відсутність рецепторів до гонадотропінів на поверхні гранульозних клітин яєчників.

Якщо сьогодні відомий патогенез всіх ланок СРЯ, що полягає у відсутності адекватної відповіді гранульозних клітин яєчників на стимулюючу дію фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), ановуляції, неплідності на фоні підвищеної концентрації гонадотропних гормонів, то етіологічні чинники є дискусійними.

За результатами наших досліджень, що ґрунтуються на вивченні анамнезу, стану репродуктивної системи, гормонального та імунного статусу, визначено можливі етіологічні чинники СРЯ [7, 8]:

- генні мутації, що призводять до формування аномальних рецепторів до гонадотропних гормонів;
- тромбофілії, серед яких найбільш поширеною та вивченою нозологією є набута форма – антифосфоліпідний синдром;
- хронічний стрес, що є наслідком інтенсивного способу життя, урбанізації, сучасних поглядів на роль жінки в суспільстві тощо;
- ятрогенні фактори, серед яких провідне місце посідає нераціональний прийом гормональних контрацептивних препаратів;

• невідомі чинники, існування яких підтверджується фактами самовилікування від СРЯ, що проявлялось у спонтанному (без лікування) відновленні менструальної функції та настанні вагітності [2].

Клінічна картина СРЯ включає аменорею або олігоменорею, що виникає після періоду нормального менструального циклу (МЦ), вчасного його становлення. Через 1-2 міс від початку захворювання з'являються скарги на припливи жару, швидку втомлюваність, зниження працездатності, головний біль та інші, пов'язані з дефіцитом статевих гормонів, які не утворюються в резистентних яєчниках. Оскільки гормональна гіпофункція є вторинною, за фенотипом хворі не відрізняються від здорових жінок, мають нормальну будову тіла, розвиток статевих органів та молочних залоз. При гінекологічному огляді матка та яєчники зменшені в розмірах, естрогенна насиченість слизових оболонок знижена, симптом зиніці відсутній.

Проведене нами вивчення соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу хворих на СРЯ зумовило виділення ряду чинників, які можна використовувати для прогнозування розвитку захворювання. Так, у 76% матерів, хворих на СРЯ, відмічались ускладнення вагітності, пов'язані з гормональним дисбалансом, а саме: загроза викидня та передчасних пологів (понад 40%), гестоз другої половини вагітності (20%), плацентарна недостатність (18%); дві третини обстежених хворих мали низьку масу тіла при народженні, 40% із них вказали на настання менопаузи у матері до 40 років. Всі вищеперелічені дані сімейного анамнезу вказують на спадкову схильність до розвитку СРЯ, реалізацію якої на генному рівні було доведено Themmen et al. (2000).

Типові соматичні стани також пов'язані з гормональною дисфункцією, що вірогідно частіше виявляється у хворих на СРЯ; серед них: ожиріння та метаболічний синдром, синдром подразненого кишечника, хронічний пієлонефрит, вегетосудинна дистонія. Заслугове на увагу те, що більшість із перерахованих станів патогенетично пов'язані з гіперестрогенемією та ановуляцією. Наявність їх в анамнезі свідчить про багатоступеневість розвитку СРЯ, тобто формуванню резистентності до гонадотропних гормонів передують тривалий гормональний дисбаланс.

**І.Б. ВЕНЦКІВСЬКА**  
д.мед.н., професор кафедри  
акушерства та гінекології №1  
НМУ ім. О.О.Богомольця

**О.С. ЗАГОРДНЯ**  
к.мед.н., асистент кафедри  
акушерства та гінекології №1  
НМУ ім. О.О.Богомольця

**К.О. ВЕНЦКІВСЬКИЙ**  
лікар акушер-гінеколог  
КМПБ №1



Лікування СРЯ передбачає призначення препаратів для замісної гормональної терапії, долученням до них препаратів прогестерону, терапії, спрямованої на корекцію імунного статусу. При підтвердженні аутоімунної природи захворювання застосовують кортикостероїдні препарати

При гінекологічному обстеженні хворих на СРЯ мають місце ознаки гіпофункції яєчників, а саме індекс кольпоцитології 0-10%, в мазку присутні клітини базального та парабазального шарів. Вимірювання базальної температури демонструє монофазні криві. При ультразвукографії виявляють незначно зменшені в розмірах матку та яєчники. За даними наших досліджень, проведених на 1-3-тю добу МЦ, не знайдено істотних відмінностей в товщині ендометрія між пацієнтками із СРЯ та здоровими жінками. Проте більш показовим для діагностики захворювання виявився ендометріально-матковий коефіцієнт – співвідношення між шириною серединного комплексу та передньо-заднім розміром матки. У групі хворих на СРЯ він виявився удвічі меншим, ніж в контрольній групі [8]. Гаметоутворюючу функцію яєчника можна дослідити за допомогою кольорового доплерівського картування, що дозволяє вивчити швидкість перифолікулярного кровотоку в різні фази МЦ. При визначенні показників кровообігу в стінках фолікула виявлено відсутність підвищення швидкості кровообігу напередодні передбачуваної овуляції, а також високий судинний опір, що безпосередньо уповільнює процес овуляції та знижує ймовірність запліднення.

Гормональне обстеження вказує на знижений рівень естрогенів, проте звертає на себе увагу збереження його нормального базового рівня на 2-й день МЦ. Це можна пояснити базальним рівнем стероїдогенезу, що не залежить від стимуляції гонадотропними гормонами. На 7-й день МЦ, що є піком фолікулінової фази та передбачає максимальну концентрацію естрогенів в крові [10], нами виявлено істотне зниження рівня цих гормонів при порівнянні з контрольною групою здорових жінок.

Низький рівень гормонів яєчника не активує зворотний негативний вплив на гіпофіз, тому в плазмі хворих на СРЯ відмічено високу концентрацію лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та ФСГ. З одного боку, висока концентрація ФСГ є свідченням відсутності відповіді на нього в яєчниках, з іншого – за результати вивчення катанезу обстежених нами хворих, вміст ФСГ понад 14 МО/л є прогностично несприятливим щодо досягнення овуляції та настання вагітності.

Одночасно із ФСГ, зростає і рівень ЛГ, що фактично є наслідком ановуляції. Підвищення рівня ЛГ є не таким різким (в наших дослідженнях встановлено коефіцієнт ФСГ/ЛГ 2:1), що підтверджує первинність неадекватної відповіді саме на ФСГ в патогенезі обговорюваного захворювання. До речі, згідно із сучасними уявленнями на патогенез основних проявів клімактеричного синдрому, типова його ознака – припливи жару – пов'язана саме із пульсовим викидом ЛГ.

Обстеження на носійство антифосфоліпідних антитіл – головного лабораторного маркера ан-

тифосфоліпідного синдрому – слід призначати хворим із клінічними та субклінічними проявами тромбофілії, до яких належать невиношування вагітності (головним чином, за рахунок вагітностей, що не розвиваються), мертвонародження, тяжкі гестози та плацентарна недостатність в акушерському анамнезі, тромбози, пролапс мітрального клапана, варикозна хвороба, сітчасте ліведо тощо. Антифосфоліпідні антитіла, що являють собою різні класи імуноглобулінів до власних фосфоліпідів, окрім ураження ендотелію та пов'язаним з ним каскадом локального тромбоутворення, можуть чинити безпосередню дію на епітелій яєчника [11].

При вивченні імунного статусу хворих на СРЯ нами виявлено вибіркоче пригнічення імунної системи, активацію процесів аутоагресії, збільшення кількості аутоімунних лімфотоксичних антитіл, підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів. Останні пригнічують функцію мононуклеази фагоцитозу, що призводить до розпаду фагоцитів та утворення аутоантігенів. Активація аутореактивних Т-лімфоцитів є потенційною причиною деструкції тканини яєчників, що має наслідком розвиток СРЯ [12].

Сучасна лабораторна діагностика дозволяє вивчати рівень в плазмі специфічних маркерів функціонального резерву яєчників – антимюллерового гормону (АМГ) та інгібіну В. Перший із них представляє собою димерний поліпептид, що належить до родини β-трансформуючих факторів росту. У процесі ембріонального розвитку поліпептид відповідає за регресію Мюллерових проток у плодів чоловічої статі. Зниження активності АМГ зумовлює збереження дериватів Мюллерових проток, що клінічно проявляється крипторхізмом, пахвинними грижами та зниженням репродуктивної функції. У жіночому організмі основним місцем утворення АМГ є гранульозні клітини яєчників, концентрація його корелює з кількістю антральних фолікулів. У жінок із СРЯ рівень АМГ істотно не відрізнявся від такого у здорових обстежених. Це підтверджує той факт, що в основі синдрому лежить не зменшення кількості фолікулів, а відсутність їх розвитку до премодіальних та домінантних, навіть за умов адекватного та підвищеного рівня ФСГ.

Не виявлено у обстежених нами пацієнток із СРЯ зниженого рівня інгібіну В, що також належить до яєчникових пептидів та широко застосовується в сучасних репродуктивних технологіях для визначення оваріального резерву. Основна функція пептиду полягає у регулюванні гаметогенезу за принципом зворотного негативного зв'язку у відповідь на продукцію ФСГ, а основним місцем синтезу – фолікули [8].

Диференційну діагностику СРЯ слід проводити з іншими захворюваннями, що супроводжуються аменореєю та неплідністю. Точне встановлення діагнозу є необхідними не лише для вибору тактики лікування, але і для визначен-

ня прогнозу можливості настання вагітності. Серед синдромів, які слід виключити в першу чергу, провідну позицію займає синдром виснаження яєчників. Йому також властивий молодий вік початку захворювання, наявність в минулому нормальної менструальної та виконаної репродуктивної функцій, супутні вегетосудинні розлади. Патогенез захворювання остаточно невідомий, передбачають генетично зумовлений прискорений апоптоз фолікулярного апарату яєчників, вплив іонізуючого випромінювання, у т.ч. ятрогенного, субтотальну резекцію обох яєчників при операціях на придатках [2]. Клінічний перебіг обох станів є настільки подібним, що лише ретельне лабораторне обстеження може допомогти із встановленням діагнозу. Для таких хворих характерно зниження рівня статевих гормонів на фоні підвищеного рівня гонадотропних гормонів; співвідношення ФСГ:ЛГ, виявлене нами, становило 1,5:1 на відміну від 2:1, властивого СРЯ. Головним лабораторним маркером є рівень АМГ, зниження його менше 0,1 нг/мл є свідченням відсутності оваріального резерву [8]. Виявлення СВЯ є показанням до залучення донорської яйцеклітини, оскільки стимуляції овуляції в такому разі будуть неефективними.

Аменорея з підвищеними рівнем статевих гормонів та вегетосудинними проявами властива і клімактеричному синдрому. Головною його відмінністю від СРЯ є вік пацієнтки, а серед лабораторних маркерів – домінування зростання ЛГ над ФСГ. Це пов'язано з поступовим згасанням гормональної функції яєчників, коли в першу чергу зменшується утворення прогестерону на фоні збереження певного рівня естрогенів, у тому числі екстрагонадного походження, які за принципом зворотного зв'язку пригнічують утворення ФСГ.

Аменорея та підвищена концентрація гонадотропних гормонів наближує за фенотипом пацієнток із СРЯ до жінок з дисгінезією гонад. Відмінність між ними полягає у структурі яєчника – при СРЯ присутні морфологічно нормальні фолікули на ранніх стадіях розвитку, в той час дисгінезії гонад властиві гонади у вигляді смужки без фолікулів [13], критично низьким, до таких, що не визначаються, є рівні яєчникових пептидів.

Аменорея на неплідність може бути проявом ще одного дисгормонального захворювання – гіперпролактинемії. У обстежених нами хворих на СРЯ виявлено нормальний рівень пролактину, в деяких випадках – навіть зниження його. Гіперпролактинемія, крім підвищеного рівня пролактину, властиві нормальні або знижені значення ФСГ та ЛГ, нормальні концентрації інгібіну В та АМГ.

Лікування СРЯ передбачає призначення препаратів для замісної гормональної терапії, долученням до них препаратів прогестерону, терапії, спрямованої на корекцію імунного статусу. При підтвердженні аутоімунної природи захворюван-

ня застосовують кортикостероїдні препарати. Важливе значення в лікуванні має ліквідація стресових ситуацій або формування стереотипів адекватного їх сприйняття, що досягається за допомогою психотерапії та лікарських препаратів. Тривалість та інтенсивність лікування залежать від репродуктивних планів хворої. У разі повністю реалізованої репродуктивної функції лікування проводять до настання фізіологічного віку менопаузи. Крім нормалізації менструальної функції та усунення вегетативної симптоматики, така терапія виступає профілактикою серцево-судинних захворювань та остеопорозу. При плануванні вагітності лікування проводять протягом 6-8 міс. Застосування запропонованої нами схеми дозволило отримати вагітність протягом цього часу у 93% хворих. Відсутність очікуваного ефекту від лікування вимагає розгляду питання про індукцію овуляції, а при її неефективності – про застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Таким чином, СРЯ є особливим захворюванням із специфічними скаргами, які, крім іншого, мають і соціальний характер, та патогномічною лабораторною картиною – ановуляція на фоні збереженого овуляторного резерву та підвищеного рівня гонадотропних гормонів. Подальший пошук ключа до такого взаємодіючого патогенезу є запорукою удосконалення методів лікування та усунення ще однієї тяжкої причини неплідності.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Манушарова Р.А., Черкизова Э.И. Гинекологическая эндокринология: Руководство для врачей. – М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 280 с.
2. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога – М.: Практическая медицина, 2009. – 202 с.
3. Йен С. С., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология. – М.: Медицина. – 1998. –Т. 1. – 701 с.
4. Ф. Карр Х. Рициотти, К. Фройд, С. Кэжен // Акушерство, гинекология и здоровье женщины – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 76 с.
5. Armstrong A.Y., South-Paul J.E. Amenorrhea Clinical Assessment and management // Consultant. –1996. – № 5. – P. 913-931.
6. Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш., Боголюбова И.М. и др. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: руководство для врачей / – М. : МЕДпресс-информ. – 2006. – 415 с.
7. Венцківська І.Б., Шахазізян А.Л. Комплексний підхід до оцінки гормонального гомеостазу у безплідних жінок при синдромі резистентних яєчників // Здоровье женщины. – 2008. – № 4. – С.170-172.
8. Венцківська І.Б., Шахазізян А.Л. Оцінка оваріального резерву у жінок із синдромом резистентних яєчників // Здоровье женщины. – 2009. – № 1. – С.170-172.
9. Themmen A.P.N. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors<sup>4</sup> elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function//Endocr.rev. – 2000. – Vol. 21. – N5. – P. 551-583.
10. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2000. – 768 с.
11. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. – М.: Руссо. – 2001. – 343 с.
12. Венцківська І.Б., Шахазізян А.Л. Стан імунного статусу у жінок із синдромом рефрактерних яєчників // Здоровье женщины. – 2009. – № 7. – С. 126-128.
13. Guerrero N.V. Risk factors for premature ovarian failure in females with galactosemia // J.Pediatr. – 2000. – Vol. 137. – P. 833-841.