

**ГУ «ТАДЖИКСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И
ПЕРИНАТОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
ТАДЖИКИСТАН**

УДК 618.1/2 ББК 57.1+57.16

На правах рукописи

МАХМАДЖОНОВА МАНИЖА ОЛИМДЖОНОВНА

**«ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ
МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА ЖЕНЩИН
ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА»**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология**

Научный руководитель:

**Доктор медицинских наук, доцент
Камилова М.Я.**

ДУШАНБЕ – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ	12
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	19
1.1. Эпидемиология преждевременной недостаточности яичников.....	19
1.2. Этиология, патогенез и классификация преждевременной недостаточности яичников.....	22
1.3. Факторы риска развития синдрома преждевременной недостаточности яичников.....	28
1.4. Клинические проявления и диагностика преждевременной яичниковой недостаточности	31
1.5. Патогенез последствий преждевременной яичниковой недостаточности.....	37
1.6. Ведение женщин с преждевременной недостаточностью яичников.....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Материал исследования.....	47
2.2. Методы исследования.....	50
2.2.1. Оценка климактерического синдрома.	51
2.2.2. Измерение индекса массы тела.....	52
2.2.3. Диагностика абдоминального ожирения.....	52
2.2.4. Определение гинекологического статуса.....	52

2.2.5. Ультразвуковая диагностика.....	53
2.2.6. Общеклинические и лабораторные исследования.....	56
2.2.7. Гормональные исследования.....	56
2.2.8. Определение минеральной плотности костной ткани денситометрическим методом.....	58
2.2.9. Статистическая обработка результатов.....	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
3.1. Клинические характеристики женщин позднего репродуктивного возраста с преждевременной яичниковой недостаточностью.....	62
3.2. Особенности овариального резерва у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ.	74
3.3. Результаты оценки минеральной плотности костной ткани у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ.....	81
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ПНЯ.....	87
4.1. Алгоритмы диагностики и терапии ПНЯ женщин позднего репродуктивного возраста.....	99
Обсуждение полученных результатов исследований.....	106
Выводы.....	121
Рекомендации по практическому использованию результатов диссертации.....	123
Список литературы.....	126
Список публикаций по теме диссертации.....	144

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АМГ	- антимюлеров гормон
АТФ	- аденозинтрифосфат
ВАК	- высшая аттестационная комиссия
ВОЗ	- всемирная организация здравоохранения
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ДРА	- двухэнергетическая рентгеновская абсорбция
Е2	- эстрадиол
ЗГТ	- заместительная гормональная терапия
ИМТ	- индекс массы тела
ИФА	- иммуноферментный анализ
КОК	- комбинированные оральные контрацептивы
КС	- климактерический синдром
ЛГ	- лютеинизирующий гормон
МИ	- менопаузальный индекс
МПКТ	- минеральная плотность костной ткани
МС	- менструальный синдром
М-ЭХО	- маточное эхо
ОБ	- окружность бедра
ОРВИ	- острая респираторная вирусная инфекция
ОТ	- окружность талии
ПК	- половые клетки
ПНЯ	- преждевременная недостаточность яичников
ПРВ	- поздний репродуктивный возраст
СПКЯ	- синдром поликистозных яичников
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
США	- соединённые штаты Америки
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФСГ	- фолликуло стимулирующий гормон
ЭКО	- экстракорпоральное оплодотворение
ESHRE	- european society of human reproduction and embryology
STRAW-	- stages of reproductive aging workshop

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. Глобальные проблемы климата, особенностей социальной активности женщин, культурные и традиционные предпочтения, возрастающий техногенный и стрессовый фактор делают все более актуальными вопросы возрастных изменений женской репродуктивной системы, влияния сочетанных экстра и генитальных патологий позднего репродуктивного возраста, здоровое состояние родовой деятельности. Появляется необходимость прегравидарной подготовки и тщательного мониторинга их здоровья и особых подходов их ведения во время беременности. Подробное изучение патофизиологические механизмы развития гинекологических патологий в ПРВ и разработка дифференцированных подходов в патогенетических способах коррекции ставится важным вопросом современной гинеколога-акушерской медицины. В Республике Таджикистан на сегодняшний день действуют программы, основным направлением которых является повышение качества помощи женщинам различных возрастных групп. Настоящая тема диссертационной работы связана с оздоровлением женщин в позднем репродуктивном возрасте. Удельный вес гинекологической патологии в структуре заболеваний женщин в позднем репродуктивном возрасте характеризуется ростом ее частоты. Изучение особенностей течения гинекологических заболеваний в современных условиях, углубление научных представлений о механизмах патогенеза патологии репродуктивной системы женщин, внедрение инновационных технологий позволит оздоровить женщин всех возрастных групп [М.Я. Камилова, 2016; Н.Ф.Салим-зода, 2016].

Преждевременная недостаточность яичников, представляющая собой раннее снижение функциональной активности яичников, является патологическим состоянием, характеризующимся отсутствием созревания фолликулов и снижением овариального резерва подобно

физиологической менопаузе с одним отличием – несоответствием снижения овариального резерва возрасту женщины [Э.К.Айламазян,2014, Марченко 2019].

Изучение частоты ПНЯ в зависимости от этнической принадлежности женщин и в зависимости от возраста показало, что частота данной патологии наиболее высока у афроамериканских женщин и испанок, наиболее редко – у японок и китайнок, в любых этнических группах повышается по мере увеличения возраста. Частота семейных форм преждевременной недостаточности яичников колеблется от 4 до 30%, частота идиопатической формы от 80 до 90% [Ахундова Н.Э., 2017; Войташевский К.В.,2016; Айламазян Э.К., 2014; Webber, L., et al., 2016].

Достаточно высокая частота синдрома преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста создает серьезные проблемы в развитых странах, в которых распространена поздняя реализация функции репродукции. Женщины, планирующие беременность и роды в позднем репродуктивном возрасте, зачастую сталкиваются с различными экстра и интрагенитальными расстройствами, препятствующими наступлению беременности. Одной из причин этого является синдром преждевременной недостаточности яичников, что определяет важную клиническую значимость этой патологии [Д. Серфати, 2016; 78. BaberR., 2016; Webber, L., et al., 2016].

Изучение факторов риска развития преждевременной недостаточности яичников является важным направлением научных исследований, так как дает возможность идентификации факторов риска развития заболевания и организации мероприятий, направленных на своевременное их устранение, что является профилактикой основного заболевания [Э.К.Айламазян,2014].

Идентифицировано значительное количество факторов риска развития ПНЯ, независимо от возраста развития данной патологии, к

которым относятся: наследственный фактор, возраст менархе, перенесенные в детстве инфекции, плохая экология, стрессы, вредные привычки, длительные диеты, анорексия, избыточная масса тела, нарушения менструального цикла в анамнезе, гипотиреоз, бесплодие, гипертензия [В.Н.Серов и соавт, 2017; А.В. Халявкин, В.Н. Крутко, 2018; А.Н. Shadyal, С.А. Macera, R.A. Shaffer, 2017; J. V. Pinkerton, 2019].

Нехватка витамина D является одним из факторов риска преждевременного старения организма, в том числе репродуктивной системы. Также представляют интерес исследования по роли дефицита других микроэлементов в качестве факторов риска старения репродуктивной системы [О.В.Ларина, 2018].

Доказано, что синдром поликистозных яичников является значимым фактором риска развития ПНЯ. Своевременная диагностика и терапия СПКЯ с использованием метформина является методом профилактики ранней менопаузы, повышающей риск ССЗ и нарушений минерализации костной ткани [Pan M-L, Chen L-R, Tsao H-M, Chen K-H , 2017] .

Преждевременное снижение выработки гормонов яичников влияет на ряд органов, для которых эстрогены обладают протективным эффектом – сердечно - сосудистую систему, плотность костной ткани, нервную систему, психику. Преждевременное формирование болезней старения у женщин репродуктивного возраста, когда женщина должна выполнять функции деторождения, воспитания детей, трудовую деятельность значительно снижает их качество жизни. Доказано, что риск развития инфаркта миокарда выше у женщин с наступившей менопаузой в возрасте моложе 45 лет по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступает в возрасте старше 50 лет [Т.Мука, К.Г.Варгас, N Jaspers, 2016; / М.А.Дahl, L. Frost, R Sogaard [et al., 2018]

В большинстве случаев развитие заболевания происходит постепенно, что затрудняет своевременную диагностику

преждевременной недостаточности яичников. При этом последствиями данного заболевания помимо ограничения репродуктивных возможностей женщины в детородном возрасте, являются серьезные последствия для организма в целом. Выключение функции яичников приводит к дисфункции эндотелия, результатом которой является недостаток оксида азота, приводящий к развитию многих заболеваний – сахарный диабет, сердечно-сосудистые болезни, гиперлипидемия, ожирение, атеросклероз. В связи с этим актуальным направлением исследований является выявление возможностей прогнозирования и профилактики преждевременной овариальной недостаточности [В.Е.Балан, Л.М.Ильина, Е.В.Тихомиров, 2017; Игнатъева Р.Е., Густоварова Т.А., Бабич Е.Н., 2016; А.А.Позднякова, Л.А.Марченко, Н.К.Рунихина и др., 2018; P. Gourdy, M Guillaume, C.Fortaine et al., 2018; S.C.Hewitt, K.S.Kotach , 2018].

Исследованиями показано, что ранняя менопауза в результате ПНЯ является прогностическим критерием сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертности от инсульта и инфаркта. Среди женщин с ПНЯ в 3,8 раза чаще диагностирована сердечно-сосудистая патология умеренной степени по сравнению с женщинами с сохраненным менструальным циклом [X.Y Tao, A.Z.Zuo, J.Q.Wang et al, 2016].

Назначение ЗГТ в течение полугода увеличивало диаметр плечевой артерии, что указывало на улучшение состояния эндотелия сосудов. Симптоматическое лечение нейро-вегетативных проявлений ПНЯ требует дальнейшего поиска препаратов, обладающих кардиопротективным действием [С.В. Юренева, А.В.Дубровина , 2018; Huang Y., Hu C., Ye H., Luo R. , 2019].

Гипоэстрогемия является причиной развития нарушений минерализации костной ткани. У женщин с ПНЯ в репродуктивном возрасте с показателями эстрадиола менее 40 пг/ мл, несмотря на молодой возраст, снижается МПКТ за счет изменения процесса ремоделирования костной ткани [И.А.Иловайская, Л.Б.Лабезник, В.Ю.Зекцер и др., 2015].

Для восполнения дефицита гормонов у женщин репродуктивного возраста, как для долгосрочной, так и для краткосрочной терапии, рекомендуется ЗГТ. В тоже время, если женщины хотят предохраняться от беременности, целесообразно применять контрацептивы, в составе которых имеются натуральные эстрогены [Н.О. Ишанкулова, М.А. Файзуллаева, Ф.Ф. Хайрулина 2016; М.Я. Камилова, М.Х. Курбанова, С.М.Мардонова, А.Б.Мирзоева 2016; И.В.Кузнецова, Е.В.Розенберг, 2016; Collins P., Webb C.M., de Villiers T.J, 2016; Dewailly, D., Hamoda H. 2017; Huang Y., Hu C., Ye H., Luo R. 2019].

Доказано, что ЗГТ статистически значимо повышает минеральную плотность костной ткани женщин с ПНЯ. Требуется дальнейшего изучения эффективности ЗГТ у женщин с ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте [Webber, L., et al., 2016].

Улучшение репродуктивного здоровья женщин относится к приоритетным научным и клиническим направлениям современной гинекологии, что позволяет решать важные социально значимые задачи многих стран мира [Позднякова А.А., 2015].

До настоящего времени недостаточно изучены вопросы профилактики менопаузального синдрома, которую целесообразно начинать еще в репродуктивном возрасте [Кузнецова, И.В., 2016].

Таким образом, своевременная диагностика доклинических форм ПНЯ способствует их своевременному выявлению и позволяет эффективно проводить комплексное ведение женщин репродуктивного возраста с этой патологией. Данные подходы способствуют оздоровлению женщин в репродуктивном возрасте. Они позволяют конструировать и реализовать дифференцированные подходы профилактики последствий овариальной недостаточности в репродуктивном, перименопаузальном и постменопаузальном периодах жизни женщин, что обеспечивает качество помощи женщинам различных возрастных групп.

Степень изученности научной задачи. К проблемам преждевременного старения яичников и их недостаточности, а также связанными с ними патологиями обращались такие ученые, как Айламазян Э.К., В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева, Н.А.Алиханова, И.А. Скрипникова, Сметник В. П., О.Н.Ткачева, Антонова, А.А., Ахундова Н.Э., Алиева Э.М., Мамедгасанов Р.М., Иловайская, И.А., Лабезник Л.Б., Burgos N., Camacho РМ., Cartwright В., Reddy Kilim, S. [1, 2, 4, 5, 27, 49, 53, 78, 79, 80, 123], которые ставят и решают многие вопросы, связанные с различными проявлениями ПНЯ. В Таджикистане кругом данных проблем занимались Камилова М.Я., С.М. Мардонова, А.Б. Мирзоева, Н.О. Ишанкулова, М.А. Файзуллаева, Ф.Ф. Хайрулина, Г.У. Болиева, З.Т.Мамедова, М.Х.Курбанова, Халимова Ф.Т. [11,30,31,59] авторы, опубликовав ряд статей и материалы докладов на конференциях.

Несмотря на то, что в мире широко изучается проблема ПНЯ, в Таджикистане прежде не проводилось исследований, посвященных факторам риска развития ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте, клинико-социальной характеристике женщин позднего репродуктивного возраста с ранними проявлениями перименопаузальных расстройств. Недостаточно изучены вопросы влияния данной патологии на минеральную плотность костной ткани с учетом региональных особенностей Таджикистана и эффективности ЗГТ на прирост костной массы. Требуют дальнейшего изучения вопросы необходимости применения ангиопротективных препаратов на сосудистые проявления преждевременного старения яичников в позднем репродуктивном возрасте. Известно, что эстрогены играют защитную роль многих органов и систем органов – сердечно-сосудистой системы, костей и центральной нервной системы, а также обменные процессы. В связи с этим дефицит эстрогенов вызывает различные заболевания, так как рецепторы эстрогенов обнаружены во всех вышеперечисленных органах. В то же

время недостаточно изучены вопросы начала терапии проявлений дисфункции эндотелия сосудов, что является профилактикой серьезных сердечно-сосудистых заболеваний и их последствий – инфаркта и инсульта в более позднем возрасте женщин.

Доказано, что риск развития инфаркта миокарда выше у женщин с наступившей менопаузой в возрасте моложе 45 лет по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступает в возрасте старше 50 лет [D. Gong, J.Sun, Y Zhou, 2018; Pacello, P.C., Yela, D.A., Rabelo, S, S.Palacios, A. Mejia, 2016]. Применение ангиопротекторов и профилактики выраженных проявлений менопаузального синдрома у таких пациенток в менопаузальном и постменопаузальном возрасте.

Связь работы с научными программами. Национальная стратегия развития Республики Таджикистан на период до 2030 года предусматривает развитие человеческого капитала в сфере здоровья и приоритетным направлением стратегии является улучшение доступности, качества и эффективности медико-санитарных систем, в том числе укрепление системы репродуктивного здоровья, реализацию комплекса мер, направленных на укрепление репродуктивного здоровья женщин различных возрастных групп. Настоящее исследование проведено в рамках научно исследовательской работы гинекологического отдела Государственного учреждения «Таджикский Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан «Диагностика и лечение патологии шейки матки и молочных желёз у женщин гинекологическими заболеваниями с использованием современной технологии» регистрационный номер 0119TJ00973 от 02.04.2019года.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования. Оптимизация ведения женщин в позднем репродуктивном возрасте с преждевременной недостаточностью яичников.

Исследовательские задачи:

1. Выявить клинико-социальную характеристику женщин позднего репродуктивного возраста с ранними проявлениями перименопаузальных расстройств.
2. Изучить факторы риска развития раннего климактерического синдрома.
3. Оценить состояние минерализации костной ткани женщин позднего репродуктивного возраста с ранними проявлениями перименопаузальных расстройств.
4. Обосновать влияние применения КОК в позднем репродуктивном возрасте на проявление перименопаузальных расстройств и состояние костной ткани.
5. Установить влияние применения ангиопротективного препарата дипиридамола на сосудистые проявления преждевременного старения яичников.

Объект исследования представлен женщинами в позднем репродуктивном возрасте (всего 100 женщин), среди которых 70 – женщины с преждевременной недостаточностью яичников (основная группа) и 30 женщин без проявлений ПНЯ (группа сравнения).

Предмет исследования. Предметом исследования явились вопросы изучения клинико-социальной характеристики, факторов риска развития ПНЯ у женщин позднего репродуктивного возраста, особенностей диагностики ПНЯ у женщин с ПНЯ, состояния минерализации костной ткани у женщин с ПНЯ, оценка коррекции выявленных нарушений у женщин с ПНЯ.

Научная новизна исследования.

- Доказано, что факторами риска развития ПНЯ у женщин позднего репродуктивного возраста являются хронический пиелонефрит, йоддефицитные состояния, отягощенный репродуктивный анамнез (отягощенный невынашиванием анамнез, бесплодие в анамнезе), гинекологические заболевания в анамнезе (эндометрит и поликистоз).
- Установлено, что в Таджикистане удельный вес явных форм ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте превалирует над скрытыми и манифестными формами, что связано с поздней обращаемостью женщин из-за отсутствия информации об оптимальном возрасте прекращения функции фертильности.
- Показано, что снижение фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста является показанием для более полного обследования женщин с целью исключения ПНЯ.
- Установлено, что снижение уровня половых стероидных гормонов более показательный маркер для диагностики ранних стадий ПНЯ, чем повышение уровня гонадотропных гормонов.
- Доказано, что овариальный резерв женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ характеризуется снижением антимюллера гормона в 60% случаев, уменьшением количества антральных фолликулов нормального диаметра у 32,5% женщин, снижением эстрадиола у каждой 3-й женщины, прогестерона – у каждой 5-й женщины.
- Выявлено, что ЗГТ показано женщинам позднего репродуктивного возраста с ПНЯ, независимо от формы заболевания.
- Установлено, что клиническая эффективность комплексной терапии ПНЯ женщин позднего репродуктивного возраста, включающая правильное питание, заместительную гормональную терапию, при необходимости ангиопротективные препараты и препараты кальция в течение 6 месяцев повышает уровни половых стероидных гормонов, уменьшает частоту и степень выраженности нейро-вегетативных

проявлений, обеспечивает прирост минеральной плотности костной массы.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Представленная в диссертации информация может быть использована в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии медицинских Вузов, института последипломного образования. Полученные в работе результаты по эпидемиологии ПНЯ, своевременной диагностике данной патологии у женщин позднего репродуктивного возраста, по профилактике и терапии нейро-вегетативных, метаболических и психо-эмоциональных проявлений климактерического синдрома представят возможности расширить и оптимизировать лекции и практические занятия слушателям кафедр акушерства и гинекологии института последипломного образования. Результаты исследования позволили предложить практическому здравоохранению алгоритмы обследования и комплексной терапии женщин позднего репродуктивного возраста с преждевременной яичниковой недостаточностью. Подготовлены рационализаторские предложения «Способ диагностики латентной фазы преждевременной недостаточности яичников» и «Способы профилактики климактерического синдрома женщин позднего репродуктивного возраста».

Личный вклад соискателя ученой степени. Исследователь лично провел обзор и анализ литературы по проблемам преждевременного старения яичников у женщин позднего репродуктивного возраста, определил цель исследования и задачи, решение которых будет способствовать достижению цели. Реализацию задач автор осуществил самостоятельно в два этапа. Осуществлен сбор материала, который подвергнут статистической обработке, полученные результаты проанализированы. На основе полученных результатов соискателем написаны и опубликованы печатные работы. Самостоятельно подготовлены доклады выступлений на съезде акушеров-гинекологов и

конференциях, где автор представляла результаты исследования. Результаты реализованы посредством актов внедрения и рационализаторских предложений. Вклад в написании диссертации является решающим. Со стороны руководителя определены концепция, проведена коррекция научных статей, диссертации, автореферата и рационализаторских предложений.

Соответствие диссертации паспорту специальности.

Диссертация соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан 14.01.01. – акушерство и гинекология.

Соответствие направлению специальности 14.01.01. «Разработка и усовершенствование методов прогнозирования, профилактики, диагностики и лечения гинекологических болезней»:

3.1. Клинические характеристики женщин позднего репродуктивного возраста с преждевременной яичниковой недостаточностью,

3.2. Особенности овариального резерва у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ,

3.3. Результаты оценки минеральной плотности костной ткани у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ.

Соответствие направлению специальности 14.01.01.

«Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне беременности и внедрение их в клиническую практику»:

4.1. Результаты лечения женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ,

4.2. Алгоритмы диагностики и терапии ПНЯ женщин позднего репродуктивного возраста.

Положения, выносимые на защиту:

1. Запоздалая диагностика преждевременной яичниковой недостаточности у женщин в позднем репродуктивном возрасте в Таджикистане диктует необходимость принимать во внимание

своевременное обследование женщин с факторами риска данной патологии, к которым относятся хронический пиелонефрит, йоддефицитные состояния, отягощенный репродуктивный анамнез (отягощенный невынашиванием анамнез, бесплодие в анамнезе), гинекологические заболевания в анамнезе (эндометрит и поликистоз).

2. Овариальный резерв женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ характеризуется снижением антимюллера гормона в 60% случаев, уменьшением количества антральных фолликулов нормального диаметра у 32,5% женщин, снижением эстрадиола у каждой 3-й женщины, прогестерона – у каждой 5-й женщины,

3. Снижение минеральной плотности костной ткани диагностируются у каждой 3-й женщины позднего репродуктивного возраста с ПНЯ, наиболее частые и выраженные нарушения диагностируются в поясничном отделе позвоночника. Относительный риск развития остеопении у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ составляет 3,5, поэтому профилактика остеопенического синдрома у женщин с ПНЯ должна начинаться в позднем репродуктивном возрасте, независимо от состояния костной ткани, а в случаях наличия остеопенического синдрома в этой возрастной группе профилактикой остеопороза является лечение выявленной остеопении.

4. Комплексная терапия ПНЯ у женщин позднего репродуктивного возраста должна включать правильное питание, заместительную гормональную терапию, при необходимости ангиопротективные препараты и препараты кальция.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов диссертации обеспечена:

1. обзором литературы в значимых и современных электронных базах и ресурсах,
2. выявлением нерешенных вопросов в проблеме преждевременной недостаточности яичников у женщин позднего репродуктивного возраста,

3. достаточным количеством собранного материала,
4. использованием современных высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов исследования,
5. адекватной статистической обработкой и объективным статистическим анализом.
6. сравнением собственно полученных данных с данными других исследователей.
7. публикациями в изданиях, рецензируемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Работа проведена в 3 этапа, что позволило обеспечить последовательность настоящего исследования:

На 1-м этапе осуществлены подборка, обзор и систематизация современных источников литературы по проблеме диагностики и терапии преждевременной недостаточности яичников.

На 2-м этапе проведены сбор материала (женщины позднего репродуктивного возраста с преждевременной недостаточностью яичников и женщины позднего репродуктивного возраста с нормальной овариальной функцией), полное клинико-лабораторно-инструментальное обследование, подготовка к обработке собранного материала.

На 3-м этапе проведена статистическая обработка полученного материала, анализ полученных результатов, публикация научных статей, обсуждение результатов на научных конференциях, написание диссертации.

Достоверность первичного материала подтверждена актами комиссии по проверке первичного материала – от 3.05.2023года, выданным ГУ ТНИИ АГ и П МЗ и СЗН РТ.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные результаты исследования представлены на научных конференции Комитета по делам женщин и семьи при правительстве Республики Таджикистан «Вклад женщин в развитие науки»(2019г), конференция с

международным участием ГУ ТНИИ АГиП МЗиСЗН РТ: «Современные подходы сохранения и восстановления репродуктивной функции» (2020г), Международной научной конференции «Перспективные научные исследования: теория, методология и практика применения» (2023г), на межклиническом заседании гинекологического отдела ГУ ТНИИ АГиП МЗиСЗН РТ (2023г), на заседании Проблемной комиссии ГУ ТНИИ АГиП МЗиСЗН РТ (2023 г).

Результаты исследования внедрены в практику работы Республиканского Центра Репродуктивного здоровья, консультативно-диагностической поликлиники ГУ «ТНИИ АГ иП» МЗ и СЗН РТ, и отделение функциональной диагностики ГУ «ТНИИ АГ иП» МЗ и СЗН РТ.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 2 в рецензируемых научных журналах, входящих в реестр ВАК при Президенте Республики Таджикистан и 2 – в рецензируемом журнале ВАК РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 146 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 2-х глав результатов собственных исследований, заключения, списка литературы, из них 69 на русском и 80 на английском языке, иллюстрирована 17 таблицами и 25 рисунками.

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология преждевременной недостаточности яичников.

Правительство Республики Таджикистан уделяет огромное влияние охране здоровья женщины. В последние годы в Таджикистане наблюдается рост частоты гинекологической патологии. Структура гинекологической патологии в последние десятилетие характеризуется повышением частоты заболеваний передаваемых половым путем, гормонально зависимым опухольям матки и придатков матки, а также нарушений гормональной функции яичников у женщин репродуктивного возраста. Поэтому изучение особенностей течения гинекологических заболеваний в современных условиях, углубление научных представлений о механизмах патогенеза патологии репродуктивной системы женщин, внедрение инновационных технологий позволит оздоровить женщин всех возрастных групп [32, 53].

Одной из проблем современной гинекологии является преждевременная недостаточность яичников. Синдром преждевременной недостаточности яичников представляет собой патологическое состояние, характеризующееся преждевременным снижением работоспособности яичников, при котором снижается выработка овариальных гормонов и созревание яйцеклетки в возрасте до 40 лет и оказывает влияние на здоровье организма в целом. В норме максимальная активность яичников наблюдается в возрасте 20-39 лет, далее активность яичников начинает постепенно снижаться в возрасте 45 лет и в среднем к 51,3 годам наступает менопауза. Физиологическая менопауза характеризуется

отсутствием процесса созревания фолликулов, количество которых к моменту менопаузы составляет 100 до 1000. В некоторых случаях менопауза может наступить к 60 годам, а в 2% случаев – до 40 лет. При преждевременной недостаточности яичников имеет место уменьшение овариального резерва несоответствующее возрасту женщины [1, 37, 60] .

В литературе встречаются различные термины и дефиниции данного заболевания – «преждевременная недостаточность яичников», «гипергонадотропный гипогонадизм», «гипергонадотропная аменорея», «синдром резистентных яичников», «синдром истощенных яичников». Наиболее приемлемым термином остается первый термин данной нозологии, предложенный французскими авторами « преждевременная недостаточность яичников»[5, 10].

Частота преждевременной недостаточности яичников среди женской популяции любых возрастных групп составляет от 1% до 2%, составляя в среднем 1,4%. Распределение частоты данной патологии по возрастным группам женщин характеризуется повышением частоты ПНЯ с увеличением возраста. Основными клинико-лабораторными проявлениями синдрома преждевременной недостаточности яичников является снижение уровня половых стероидных гормонов и вторичное по механизму обратной связи повышение гонадотропных гормонов, т.е. характерные изменения при физиологической пременопаузе, менопаузе и постменопаузе. ПНЯ диагностируется у 1 из 10000 девочек, девушек и женщин в возрасте до 20 лет, у 1 из 1000 женщин в возрасте от 20 до 30 лет, у 1 из 250 женщин в возрасте от 30 до 35 лет, у 1 из 100 женщин в возрасте от 35 до 40 лет. Частота семейных форм преждевременной недостаточности яичников колеблется от 4 до 30%, частота идиопатической формы от 80 до 90%. Достаточно высокая частота синдрома преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста создает серьезные проблемы в развитых странах, в которых распространена поздняя реализация функции

репродукции. Женщины, планирующие беременность и роды в позднем репродуктивном возрасте, зачастую сталкиваются с препятствиями наступления беременности. Одной из проблем в этих случаях является синдром преждевременной недостаточности яичников, клиническая значимость которого определяется гинекологическими и проблемами репродуктологии [1, 39, 44, 51, 54, 76, 153].

Частота преждевременной недостаточности яичников зависит также и от этнической принадлежности женщин. Показано, что наиболее часто ПНЯ встречается у афроамериканских женщин и испанок. Частота данной патологии среди женщин этих этнических групп достигает 4%. Самая низкая частота встречаемости синдрома преждевременной недостаточности яичников установлена среди китайок и японок, составляя 0,5% и 0,1%. В США каждый год диагностируется синдром преждевременной недостаточности яичников от 1 до 10% среди женщин всех возрастных групп и любой этнической принадлежности. Отдельно в различных возрастных группах женщин, проживающих в США, частота данной патологии значительно отличается: в возрасте от 15 до 29 лет частота составляет 0,01%, в возрасте от 30 до 39 лет – 0,76%, в возрасте от 40 до 45 лет – 0,88%. В структуре причин первичной аменореи удельный вес преждевременной недостаточности яичников достигает 28%, в структуре причин вторичной аменореи – 18%. В Таджикистане прежде не проводилось исследований, посвященных частоте данной патологии и распределению ее по возрастным группам женщин таджичек. [1, 5, 14, 60].

Актуальность настоящей патологии определяется не только бесплодием, но и влиянием снижения выработки половых стероидных гормонов при преждевременной недостаточности яичников на ряд органов и систем органов – сердечно-сосудистую систему, плотность костной ткани, нервную систему, психику. При гипоэстрогемии у женщин с преждевременным старением яичников развивается

дисфункция сосудистого эндотелия, на фоне которой развивается кардиоваскулярная и метаболическая патологии в более молодом возрасте. Преждевременное формирование болезней старения у женщин репродуктивного возраста, когда женщина должна выполнять функции деторождения, воспитания детей, трудовую деятельность значительно снижает качество жизни [123].

Улучшение репродуктивного здоровья женщин относится к приоритетным научным и клиническим направлениям современной гинекологии, что позволяет решать важные социально значимые задачи многих стран мира [14, 48].

1.2. Этиология, патогенез и классификация преждевременной недостаточности яичников.

Большинство исследователей считают, что этиология преждевременной яичниковой недостаточности до конца не изучена. Различают первичную и вторичную ПНЯ. Первичная или спонтанная ПНЯ включает генетические, хромосомные, аутоиммунные, инфекционные, психогенные факторы, приводящие к развитию заболевания. Также к первичной ПНЯ относятся идиопатические формы заболевания, встречающиеся в 50-80% случаев. Около 50% случаев первичной ПНЯ остаются с невыясненной причиной. Вторичная преждевременная недостаточность яичников (ятрогенная) развивается в результате операций на яичниках или химиотерапии при онкологических заболеваниях. Лучевая терапия онкологических больных также может приводить к овариальной недостаточности [45, 77, 125, 142, 146, 150, 153].

Первичная преждевременная овариальная недостаточность – это синдром, включающий гетерогенную группу заболеваний с присутствием почти во всех случаях наследственного фактора [109].

Более 65% первичной преждевременной недостаточности яичников составляют идиопатические формы ее. В структуре причин первичной преждевременной овариальной недостаточности генетические причины составляют 25% удельного веса. Среди генетических причин диагностируется синдром Тернера, при котором имеют место количественные и качественные аномалии хромосом, что сильно меняет многие гены. Для нормального функционирования яичников необходимы две нормальные X-хромосомы. При синдроме Шерешевского - Тернера имеет место моносомия (полное отсутствие одной X-хромосомы) и в период внутриутробного развития со второй половины беременности происходит ускоренное истощение запаса яйцеклеток. В некоторых случаях яйцеклетки отсутствуют в период новорожденности, в других случаях – к периоду пубертата. Синдром Мартина-Белл, иначе называемый синдромом хрупкой X-хромосомы, характеризуется мутацией в X-хромосоме, мутациями рецепторов гонадотропных гормонов гипофиза. При этом синдроме страдают аутосомные гены, которые участвуют в регуляции функций яичников. Одной из причин ПНЯ является трисомия. В 10% случаев ПНЯ патология обусловлена аутоиммунным поражением яичников, которое может быть самостоятельным или сочетанным с аутоиммунным поражением других органов, наиболее часто надпочечников. В данном случае приобретает значение в диагностике определение уровня дегидроэпиандростерона, овариальных и надпочечниковых антител. Другими причинами первичной ПНЯ являются обменные наследственные нарушения (нарушения гликозилирования или галактоземия), которые приводят к поражению яичников, а также инфекционные поражения яичников. Определенная роль в развитие преждевременной яичниковой недостаточности отводится воспалительным факторам. При хроническом воспалительном процессе развивается оксидантный стресс, повреждаются ткани яичников и нарушаются процессы созревания яйцеклеток и

овуляция. Хронический воспалительный процесс способствует ускорению процесса старения. Инфекции яичников вирусной этиологии активизируют иммунитет, в результате чего увеличивается продукция антигенов тканями яичников, в ответ на выработку антигенов продуцируются антитела против яичников, которые их разрушают. Оофориты уреоплазменной, микоплазменной этиологии способствуют развитию ПНЯ за счет аутоиммунного хронического воспаления и повреждения овариальной ткани, что истощает овариальный резерв [54, 62, 97, 125, 130, 132, 149].

Отрицательное влияние вредных факторов во время внутриутробного развития при закладке фолликулов может проявиться как нарушения функций репродуктивных органов. К таким факторам относятся прием многих лекарственных препаратов, вирусные простудные заболевания и другие. Для нормального функционирования яичников большое значение имеют нормальная функция митохондрий, мембраны которых содержат белки, участвующие в переносе холестерина, который важен при продукции половых стероидных гормонов. Кроме того, митохондрии являются источником АТФ, который необходим для процесса созревания яйцеклеток и овуляции. Повреждения митохондрий наблюдается при дефиците антиоксидантов и сопровождается окислительным стрессом. Подобные дисфункции характерны при повреждении многих клеток организма и являются главной причиной старения [47].

В последние годы проводится много исследований, посвященных физиологическому и патологическому старению организма человека. Важными вопросами в этом направлении исследований отводится изучению механизмов старения и идентификации факторов, которые способствуют быстрому старению органов и систем органов. Возрастное физиологическое старение яичников связано с истощением фолликулов. Внутриутробно яичники формируются в сроке 7 недель беременности. В

этот период времени в яичниках идет закладка яйцеклеток – примерное количество яйцеклеток около миллиона. Это и есть овариальный резерв будущей девочки, девушки и женщины. Овариальный резерв – это функциональный запас яичников, который позволяет генерацию фолликула с яйцеклеткой, способной к зачатию. Овариальный резерв зависит от генетической предрасположенности. После того как овариальный резерв сформирован новых яйцеклеток не образуется. С течением времени количество яйцеклеток постепенно уменьшается при очередных овуляциях, без формирования новых, поэтому число яйцеклеток с годами уменьшается. К 45 годам, когда их количество достигает 1000, репродуктивный период подходит к концу. Когда запас яйцеклеток иссякает, перестают вырабатываться половые стероидные гормоны, наступает аменорея и менопауза [1, 17, 132].

Стадии старения репродуктивной системы женщин и их критерии определены в результате проведенных широкомасштабных исследований и представлены на форуме STRAW-10 в 2011 году. Согласно классификации возрастных периодов ВОЗ и стадий старения репродуктивной системы расцвет репродуктивного периода соответствует 25-44 годам, переход к менопаузе и ранняя стадия постменопаузы – 45-60 годам, поздняя менопауза – старше 60 лет. Исследования, представленные на форуме STRAW-10, позволили определить критерии различных стадий старения. Основным критерием определен менструальный цикл. В раннюю стадию репродуктивного периода менструальный цикл может быть различным или регулярным, в стадию расцвета и позднюю стадию – регулярный менструальный цикл. В раннюю фазу переходного периода характерна различная продолжительность менструального цикла, колебания по продолжительности и последовательности циклов. Поздний переходный период характеризуется продолжительностью аменореи от 60 и более дней. Часть раннего переходного периода и весь поздний переходный

период составляют перименопаузу. В последующем наступает постменопауза, ранняя фаза которой длится от 2 до 6 лет и поздняя менопауза – это остальной период жизни. К подтверждающим критериям относятся гормональные и ультразвуковая оценка антральных фолликулов. Начиная с позднего репродуктивного периода снижаются уровни АМГ и ингибина В, а также количество антральных фолликулов. Наиболее значимые эндокринные изменения происходят после менопаузы в течение 2 лет. Клинические проявления климактерического синдрома в результате дефицита эстрогенов формируются в течение 6-8 лет после менопаузы, когда происходит старение эстрагензависимых органов и систем женщины – сердечно-сосудистой системы, метаболические изменения и костная ткань [2, 15, 67, 79, 129, 147].

Синдром преждевременной яичниковой недостаточности развивается также как и физиологическое старение яичников, но возраст не соответствует физиологическому климаксу, яичники истощаются до или во время репродуктивного возраста. Как физиологическое возрастное снижение овариального резерва, так и преждевременную овариальную недостаточность имеет несколько вариантов. Скрытая форма характеризуется нормальными уровнями фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, ненарушенным менструальным циклом и снижением возможности забеременеть. При повышении уровней фолликулостимулирующего гормона, снижении фертильности и регулярном менструальном цикле говорят о биохимической форме овариальной недостаточности. В случаях, когда уровни гонадотропинов повышены, менструации нерегулярные или отсутствуют, фертильность снижена диагностируется явная овариальная недостаточность, которая встречается у 1% женщин в возрасте до 40 лет [1, 14, 26, 68, 71, 124].

Различают семейные и спорадические формы преждевременной яичниковой недостаточности. Как семейные, так и спорадические формы ПНЯ встречаются при любом происхождении заболевания –

идиопатическом, генетическом и аутоиммунном. Семейная форма идиопатической ПНЯ встречается примерно в 20% случаев, спорадическая форма – в 80% случаев [52].

Основой патогенеза развития преждевременной недостаточности яичников является воздействие факторов, приводящих к истощению яичников. При количественных структурных хромосомных аномалиях – уменьшение количества фолликулов на разных стадиях развития, при моногенных мутациях и аутоиммунной форме – ускорение темпа потери фолликулов, при генетическом изменении рецепторов к гонадотропинам – неспособность фолликулов к созреванию, при воздействии вредных веществ (аутоиммунное поражение яичников или обменные нарушения) – цитотоксическое поражение яйцеклеток. В связи с этим количество яйцеклеток снижается гораздо раньше, а функция яичников ухудшается, следовательно, меньше синтезируется эстрогенов. Всё это приводит к развитию синдрома истощения яичников [108].

Многочисленными исследованиями доказана роль гена кисспептина в регуляции менструального цикла и овариального резерва. Кисспептин экспрессируется на уровне нейронов, вырабатывающих гонадотропные гормоны и регулирует выработку гонадотропных гормонов. Снижение массы жировой ткани приводит к недостаточной выработке лептина, от уровня которого зависят функции рецепторов кисспептина. Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения роли кисспептина при различных заболеваниях, в том числе при гипогонадотропном питуитаризме и ПНЯ [64, 65, 66, 74, 80, 85, 101].

Операции не только на яичниках, но и на других органах малого таза относятся к факторам, приводящим к развитию вторичной яичниковой недостаточности. даже изолированная гистерэктомия может приводить в ПНЯ за счет нарушения связей « матка – яичники- гипофиз- гипоталамус», а также за счет ухудшения кровоснабжения яичников за счет перевязки маточных артерий. Установлено, что чем больше объем

органоудаляющих операций, тем более значимо влияние на функции яичников. Так сочетание гистерэктомии с тубэктомией в большей степени влияет на функции яичников, чем отдельно произведенных операций. Идентифицированным фактором риска развития ПНЯ является эмболизация маточных артерий. Операции на яичниках (удаление кисты, эндометриоидного очага, резекция яичника, овариоэктомия) способствуют усиленной работе второго яичника, однако в последующем наступает ПНЯ [57].

Исследованиями А. Matsuzaki и соавт.(2017) показано, что массивная кровопотеря в родах может быть причиной ПНЯ [112].

Анализ литературы последних лет отечественных и зарубежных исследователей показал, что на современном этапе этиология и патогенез синдрома преждевременной недостаточности яичников остается не до конца изученной проблемой. Актуальным является проведение дальнейших исследований по изучению этиологии и патогенеза развития преждевременной недостаточности яичников.

1.3. Факторы риска развития синдрома преждевременной недостаточности яичников.

Изучение факторов риска развития преждевременной недостаточности яичников является важным направлением научных исследований, так как дает возможность идентификации факторов риска развития заболевания и принятия мероприятий на своевременное устранение их, что является профилактикой основного заболевания. Известно, что факторы риска делятся на управляемые или модулируемые и неуправляемые или не моделируемые. Устранение или управление факторами риска развития ПНЯ предполагает воздействие именно на модулируемые факторы [1].

Изучение анамнеза семьи женщин является важным моментом. Вероятность развития преждевременной недостаточности яичников у женщины возрастает, если у матери имела место какая-либо проблема. X-хромосома, доставшаяся дочери от матери может иметь нарушения, а гены, ответственные за систему репродукции, находятся именно в X-хромосоме. Исследованиями показано, что у женщин, матери которых вступили в менопаузу до 45 лет, истощение овариального резерва происходило с большей скоростью, чем у женщин, возраст менопаузы которых был выше 50 лет. Среди женщин с ПНЯ у 25% из них установлено, что их матери отметили возраст менархе до 45 лет. Установлено, что возраст наступления менопаузы зависит от возраста менархе [61, 63, 136].

Факторами, провоцирующими развитие синдрома ПНЯ, являются перенесенные в детстве инфекции, стрессы, неблагоприятная экология. На функционирование репродуктивной системы влияют курение и алкоголь. Показано, что строгие длительные диеты, дефицит массы тела, анорексия, которые приводят к нарушениям функции яичников в результате неблагоприятного влияния этих факторов и их разрушения [54, 125].

Исследованиями В.Е.Радзинского и соавт (2019), которые изучали идентификацию и значимость факторов риска развития нарушений репродуктивной функции женщин (синдром поликистозных яичников, синдром резистентных яичников и преждевременное истощение яичников) показано, что факторами риска развития ПНЯ являются активный репродуктивный возраст, избыточная масса тела, позднее менархе, нарушения менструального цикла в анамнезе, низкий процент использования гормональной контрацепции, бесплодие, гипотиреоз, высокая частота заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, высокая частота некоторых гинекологических заболеваний (опухоли и опухолевидные образования яичников,

нарушения менструального цикла), а также оперативные вмешательства на органах малого таза. Исследованиями Радзинского с соавторами (2015) показано, что факторами риска развития ПНЯ являются гиперхолестеринемия, гипертензия, курение [51].

В последние годы многочисленные исследования посвящены роли витамина D и его недостатка в отношении старения, в том числе органов репродукции женщин. В организм человека витамин поступает с пищей в неактивной форме, и под действием солнечного излучения переходит в активную форму, которая принимает участие во многих жизненно важных процессах организма, в том числе обеспечивает гормональную активность репродуктивной системы женщины, в частности в процессе созревания яйцеклеток. Обнаруженные в матке рецепторы витамина D подтверждают связь состояния репродуктивной системы с содержанием витамина D в организме женщины. Поэтому нехватка витамина D является одним из факторов риска преждевременного старения организма, в том числе репродуктивной системы. Также представляют интерес исследования по роли дефицита других микроэлементов в качестве факторов риска старения репродуктивной системы [11, 18, 35, 46].

Ran M-L и соавторы (2017) провели популяционное исследование, в котором проведена рандомизация женщин по наличию и отсутствию синдрома поликистозных яичников. В этих группах женщин изучали частоту преждевременной недостаточности яичников и выявили статистически значимое повышение частоты пациенток с ПНЯ в группе женщин с синдромом поликистозных яичников. Авторы данного исследования предположили, что синдром поликистозных яичников является предшествующей стадией до развития ПНЯ и поэтому может рассматриваться как значимый фактор риска развития данной патологии яичников. Своевременная диагностика и терапия СПКЯ с использованием

метформина является методом профилактики ранней менопаузы, повышающей риск ССЗ и нарушений минерализации костной ткани. [121]

1.4. Клинические проявления и диагностика преждевременной яичниковой недостаточности.

Клинические проявления преждевременной яичниковой недостаточности зависят от стадий заболевания. При латентной стадии никаких клинических проявлений нет – менструальная функция нормальная, уровни гонадотропных и половых стероидных гормонов нормальные, клинических проявлений не выявляется. Однако уже в латентной стадии заболевания можно выявить снижение способности к зачатию. Если провести обследование на уровень овариального резерва, то можно выявить снижение уровней антимюллера гормона и ингибина В. Следующей стадией является биохимическая стадия, в которой при отсутствии клинических проявлений имеют место изменения лабораторных анализов гормонов – повышение гонадотропных и снижение половых стероидных гормонов в сыворотке крови или моче. Явная клиническая стадия, сменяющая биохимическую стадию, характеризуется наличием симптомов нарушения менструальной функции.

Первым проявлением болезни является нарушение менструального цикла. На первом этапе задержки могут быть до 1-2 недель, а затем до 2-3 месяцев или полугод, вплоть до полного прекращения месячных. Олигоменорея или аменорея проявляется на фоне изменений уровней гормонов (гипергонадотропия и снижение эстрогенов и прогестерона), а также явного снижения фертильности за счет преобладания ановуляторных циклов. Бесплодие является проявлением гипопитуитаризма [3, 39, 44, 56, 98].

Гипоэстрогенемия оказывает влияние на органы и системы органов, поэтому у женщин репродуктивного возраста могут появляться симптомы, характерные для возрастного угасания функции яичников. Данные симптомы также появляются по стадиям. Сначала имеют место вегетативные и психоэмоциональные проявления – спорадические повышения артериального давления, приливы, беспокойный сон, раздражительность, необоснованная плаксивость и депрессивные состояния. На первый план выходят приливы, они выражаются в резком ощущении жара в области лица, шеи и груди в течение нескольких минут. Приливы могут появляться в любое время, в том числе и ночью, при этом возникает потливость, плохой сон, раздражительность, тревожность и нарушение либидо. В дальнейшем появляются урогенитальные расстройства. При снижении эстрогенов — женских половых гормонов — истощается слизистая оболочка влагалища и мочевого пузыря, возникает ощущение сухости, повышается риск развития воспалительных явлений (кольпита, цистита, уретрита). Во время полового акта возникает дискомфорт, ощущение сухости. Также из-за снижения уровня эстрогенов появляются морщины, снижается эластичность кожи, ногти истончаются, слоятся, волосы становятся тоньше, усиливается их выпадение. На следующей стадии проявляются нарушения обмена, характеризующиеся патологической прибавкой массы тела. Последняя стадия – это стадия появления сердечно-сосудистой патологии, инсулино резистентность и сахарный диабет, нарушения минерализации костной ткани [4, 54, 56, 125,132].

В большинстве случаев развитие заболевания происходит постепенно, что затрудняет своевременную диагностику преждевременной недостаточности яичников. При этом последствиями данного заболевания помимо ограничения репродуктивных возможностей женщины в детородном возрасте, являются серьезные последствия для организма в целом. В связи с этим актуальным направлением

исследований является выявление возможностей прогнозирования и профилактики преждевременной овариальной недостаточности. Наиболее ранними доклиническими показателями являются показатели овариального резерва - уровень АМГ и ингибина, величины которых начинают меняться еще в латентной фазе. Однако при аутоиммунной и резистентной формах ПНЯ АМГ может не меняться [89, 107,153].

Женщинам, матери которых имели раннюю менопаузу, показан следующий перечень обследования: изучение кариотипа, оценка клинических проявлений ПНЯ, лабораторные исследования, включающие определение уровней ФСГ, ЛГ, эстрадиола трехкратно в течение 3х недель, ультразвуковая оценка размеров матки и яичников, измерение толщины эндометрия, а также подсчет антральных фолликулов [122, 132].

Маркером скрытой формы преждевременной недостаточности яичников является бесплодие неясной этиологии. Скрытая форма ПНЯ характеризуется нормальным менструальным циклом и нормальными уровнями гормонов гипофиза и яичников. У женщин репродуктивного возраста со сниженной фертильностью более тщательное обследование позволит выявить оккультную форму ПНЯ и провести превентивное лечение данной патологии. Своевременное лечение оккультной формы ПНЯ улучшит качество жизни женщин и повысит экономическую эффективность терапии, как в случаях желания женщин продолжать репродуктивную функцию за счет повышения возможности зачатия путем суперовуляции, так и у женщин, не желающих иметь детей за счет профилактики последствий раннего старения организма [36].

Лабораторные изменения гонадотропных и яичниковых гормонов при преждевременной недостаточности яичников подобны изменениям, характерным при физиологической менопаузе.

Из гормональных показателей, полезных для диагностики скрытой формы ПНЯ, определен АМГ, уровень которого снижается. По данным А.А. Найдукowej и соавт. (2017 г.), у женщин с ПНЯ в репродуктивном

возрасте среднее содержание АМГ составляет $0,75 \pm 0,51$ нг/мл. ФСГ и эстрадиол в качестве маркеров овариального резерва реагируют гораздо позже – при биохимической и явной формах ПНЯ. При явной форме преждевременной недостаточности яичников уровень ФСГ превышает 40 МЕ/ л. Ультразвуковыми диагностическими критериями ПНЯ являются количество антральных фолликулов на 3-й день менструального цикла. Размеры матки и яичников [40, 50, 114, 122, 151].

В отношении генетических маркеров ПНЯ в литературе приводятся неоднозначные данные. Некоторые авторы установили увеличение числа повторов CGG гена FMR1, другие исследователи – удлинение 36–55 CGG-повторов, третьи – укорочение повторов 36–55 CGG [93, 105].

Для каждой стадии старения яичников характерны свои клинические особенности (регулярный цикл, нерегулярный цикл, олигоменорея, аменорея, а также ановуляторные маточные кровотечения) и гормональные показатели менструального цикла (нормальные уровни гормонов, повышение уровней гонадотропных гормонов и снижение уровней эстрогенов). В связи с этим необходимо четко различать скрытую и явную ПНЯ. Важность принятия во внимание разных этапов преждевременного старения яичников определяется также тем, что превентивные меры целесообразно принимать на стадии оккультной формы данной патологии [93, 102, 137].

Помимо жалоб на аменорею и бесплодие у женщин с ПНЯ могут быть жалобы, связанные с недостатком эстрогенов – сердечно-сосудистые заболевания, обменные нарушения, нарушения костного метаболизма. Соответственно в комплекс обследования женщин с ПНЯ должны быть включены методы обследования сердечно-сосудистых заболеваний, на наличие инсулинорезистентности и сахарного диабета, нарушений липидного обмена и состояния минерализации костной ткани [2, 69, 79, 113, 129, 147].

Для оценки состояния костной ткани проводится денситометрия, основанная на количественном определении минеральной плотности костной ткани. Остеоденситометрия может быть проведена при монофотонной или дифотонной абсорбциометрии, моноэнергетической или двух энергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), количественной компьютерной томографии. Все эти методы определения МПКТ не инвазивны и безопасны. Отличаются эти методики по доступности, экономической составляющей и точности исследования. МПКТ – количество кальция в см^2 кости. В настоящее время наиболее предпочтительной методом исследования МПКТ является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА). Преимуществами ДРА являются минимализация облучения, точность и наибольшая приемлемость в отношении стоимости исследования. Требуемое время исследования в среднем составляет 2 минуты. Допустимая ошибка составляет 1-1,5%. При сканировании узкий веерный пучок рентгеновских лучей направляется на измеряемый участок, интенсивность его прохождения через костные структуры регистрируется детекторной системой, затем электрические импульсы передаются в амплитудный селектор, контроллер, где происходит преобразование импульсов в последовательный ход. Далее информация обрабатывается компьютерной программой с последующим формированием изображения на экране монитора. Измерение чаще производят в позвоночнике и бедренной кости, т.е. зонах, где наиболее часто могут произойти переломы. Плотность костной ткани характеризуется количеством минерализованной ткани (г) в длине сканируемого пути (г/см); количеством минерализованной ткани в сканируемой площади (г/см²); количеством минерализованной ткани на объем кости (г/см³). При оценке минерализации костной ткани используются T-критерий и Z-критерий. T-критерий – это стандартное отклонение от пиковой костной массы молодых женщин европеоидной расы в возрасте от 20 до 29 лет (возраст,

когда костная масса достигает пика). Т-критерий используют для женщин старше 50 лет. Z-критерий представляет собой стандартное отклонение выше или ниже среднего показателя МПК у здоровых мужчин и женщин аналогичного возраста. Т-критерий показывает отличие значений МПКТ от значений МПКТ в период «пика» костной массы у лиц того же пола, Z-критерий – от возрастной нормы

До настоящего времени при диагностике остеопенического синдрома используют денситометрические критерии, предложенные ВОЗ в 1996 году. К нормальным показателям относят критерии МПКТ в пределах 1 СО от средних показателей молодых здоровых взрослых (Т-критерий >1 СО), к остеопении - между -1 СО и -2,5 СО от показателей молодых здоровых взрослых (Т-критерий между -1 СО и -2,5 СО), к остеопорозу - ниже, чем на -2,5 СО от показателей молодых здоровых взрослых (Т-критерий ниже -2,5 СО), к тяжелому остеопорозу – Т-критерий ниже -2,5 СО и указание на перенесенный низко травматичный перелом [16, 100].

Существует методика определения МПКТ в периферических отделах скелета. При этом используются периферические денситометры, определяющие плотность костной ткани в дистальном отделе предплечья. Чаще данная методика используется для контроля эффективности терапии. Другим методом определения состояния костной ткани является количественная компьютерная томография. Преимуществом данного метода исследования является возможность определения плотности отдельно губчатого слоя и кортикального слоя костной массы. Рентгенография является классическим методом диагностики остеопороза, на доклинической стадии рентгенологически определить нарушения минерализации костной ткани невозможно. Ультразвуковое исследование позволяет выявить микроструктурные повреждения, что важно для оценки риска переломов [42, 100].

Оценку метаболизма костной ткани можно проводить, определяя уровень биохимических маркеров формирования и распада костной ткани. При образовании костной ткани принимают участие остеобласты, которые образуют вещества, циркулирующие в крови. Уровень в сыворотке крови остеокальцина, щелочной фосфатазы и проколлаген 1 типа характеризует процесс костеобразования. Резорбция костной ткани происходит при участии остеокластов, при участии которых образуются маркеры распада костной ткани. К последним относятся кальций, оксипиридинолины, С-терминальный телопептид коллагена 1 типа, а также щелочная фосфатаза. По уровню этих маркеров можно судить об активности резорбции костной ткани. Повышение уровней маркеров резорбции костной ткани свидетельствует о повышении метаболизма костной ткани со сдвигом в сторону потери костной массы. Определение кальция в утренней порции мочи является методом оценки резорбции кости. При этом необходимо учитывать содержание креатинина в утренней моче. Повышение соотношения кальций / креатинин свидетельствует о повышенной резорбции костной ткани. Согласно Российским клиническим рекомендациям по остеопорозу, практическим специалистам не рекомендуется устанавливать первичный диагноз остеопороза на основании любых лабораторных исследований [42, 78, 138].

Ранняя диагностика нарушений минерализации костной ткани позволяет своевременно проводить лечение и профилактику у женщин репродуктивного возраста и серьезных последствий остеопенического синдрома в постменопаузальном возрасте.

1.5. Патогенез последствий преждевременной яичниковой недостаточности

Эстрогены играют защитную роль многих органов и систем органов – сердечно-сосудистой системы, костей и центральной нервной системы,

а также обменные процессы. В связи с этим дефицит эстрогенов вызывает различные заболевания, так как рецепторы эстрогенов обнаружены во всех вышеперечисленных органах. В здоровом организме женщины дефицит эстрогенов является пусковым моментом в процессах старения организма женщин [2, 7, 8, 9, 30, 70, 71, 72, 87, 90, 110, 139].

Доказано, что риск развития инфаркта миокарда выше у женщин с наступившей менопаузой в возрасте моложе 45 лет по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступает в возрасте старше 50 лет [88, 115, 116].

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти населения. У женщин частота данной патологии возрастает после наступления менопаузы, что связывают со снижением антиатерогенного и кардиопротективного действия эстрогенов. Эстрогенные гормоны регулируют функциональную активность эндотелия путем увеличения продукции вазодилататоров оксида азота (NO), простаглицина уменьшения образования вазоконстриктора эндотелина-1. Эстрогены также обладают блокирующим действием на кальциевые каналы, что предотвращает ремоделирование сосудистой стенки. Ингибируя окисление липопротеинов низкой плотности, эстрогены тем самым замедляют развитие атеросклероза. Результаты исследований свидетельствуют об уменьшении риска ишемической болезни сердца и общей смертности у женщин, своевременно начавших прием менопаузальной гормональной терапии в пери- и ранней постменопаузе, по сравнению с женщинами более старшего возраста в поздней постменопаузе. Рост атеросклеротических бляшек и формирование фиброзной капсулы начинается в возрасте 35–45 лет, что было выявлено при проведении аутопсии женщин, умерших в результате несчастного случая. У пациенток с преждевременным истощением яичниковых функций негативные биохимические и метаболические изменения развиваются на 10-15 лет раньше, чем при физиологической менопаузе,

что обуславливает развитие атеросклероза в более молодом возрасте у данного контингента больных. Эстрогенный дефицит у пациенток с ПНЯ наступает в результате грубых поломок на длинном плече X-хромосомы, что приводит к активации процессов апоптоза и гибели примордиального пула. Исследованиями показано, что существует связь между возрастом менопаузы и показателем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Менопауза в возрасте от до 40 лет увеличивает риск развития ишемической болезни сердца и смертности от инфаркта. Также показано, что среди женщин, не применявших эстроген-гестагенную терапию в постменопаузе, даже при нормальном возрасте наступления менопаузы, также возрастает риск смертности от ишемической болезни сердца. В других исследованиях показано, что преждевременная недостаточность яичников является значимым предиктором инсульта [6, 22, 43, 48, 84, 91, 154].

Основной функцией эндотелия является поддержание гемостаза вследствие регулирования вазодилатации и вазоконстрикции, синтеза и ингибирования пролиферации, факторов фибринолиза и тромбоцитов, выработки про и противовоспалительных факторов. Самым значимым веществом, продуцируемым эндотелием, является оксид азота, который является также регулятором многих физиологических процессов. Выключение функции яичников приводит к дисфункции эндотелия, результатом которой является недостаток оксида азота, приводящий к развитию многих заболеваний – сахарный диабет, сердечно-сосудистые болезни, гиперлипидемия, ожирение, атеросклероз [2, 6, 7, 20, 21, 22, 48, 49, 92, 95, 116, 152].

Исследованиями показано, что ранняя менопауза в результате ПНЯ является прогностическим критерием сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертности от инсульта и инфаркта. Среди женщин с ПНЯ в 3,8 раза чаще диагностирована сердечно-сосудистая патология умеренной

степени по сравнению с женщинами с сохраненным менструальным циклом [115, 131, 143].

В исследованиях показано, что результатом дефицита эстрогенов является нарушение углеводного и жирового обменов. При ПНЯ нарушаются функции β - клеток островков Лангенгарса поджелудочной железы, снижается чувствительность к инсулину печени, мышечной ткани и жировой ткани., что способствует развитию диабета. Кроме того повышаются уровни холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, что способствует развитию атеросклероза [51, 118,128,147].

Эндотелиальная дисфункция представляет собой дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны. В основе развития эндотелиальной дисфункции лежит снижение синтеза оксида азота в эндотелиоцитах. В качестве основных причин, приводящих к нарушению функциональной активности эндотелия, рассматривают артериальную гипертензию, сахарный диабет, возраст, курение, гиперлипидемию, генетические дефекты и ишемическо-реперфузионные повреждения эндотелия. Следует отметить, что компоненты табачного дыма вызывают дисфункцию и повреждение эндотелия, а также отрицательно воздействуют на репродуктивную функцию. Курение способствует снижению овариального резерва, а у курящих женщин менопауза наступает на 1-3 года раньше, чем у некурящих. Эндотелиальная дисфункция всегда предшествует повреждению или нарушению функционирования любого сосуда независимо от его органной локализации. Это касается артерий, вен, а также всех структурных компонентов системы микроциркуляции. Клиническими последствиями дисфункции эндотелия сосудов являются атеросклероз, тромбоз и спазм [6, 20, 22].

Исследования по изучению влияния менопаузы на состояние эндотелия показали, что у женщин с хронической гипертензией снижение эндотелий зависимой дилатации сосудов отмечается намного раньше, чем у женщин с нормальным артериальным давлением. Полученные результаты позволили сделать вывод – на фоне нормального артериального давления менопауза вызывает дисфункцию эндотелия, а на фоне хронической гипертензии с наступлением менопаузы усугубляется дисфункция эндотелия. Измерение диаметра плечевой артерии, характеризующая функциональное состояние сосудистого эндотелия, у женщин с ПНЯ показало, что при данной патологии диаметр плечевой артерии статистически значимо снижался и отмечалось утолщение общей сонной артерии по сравнению со здоровыми женщинами репродуктивного возраста. Назначение ЗГТ в течении полугода увеличивало диаметр плечевой артерии, что указывало на улучшение состояния эндотелия сосудов [51, 58, 68, 69, 70, 96].

Эстрогены принимают участие в развитии и дифференцировке клеток мозга, а также определяют количество нейронов, морфологию дендритов, клеток астроглии и микроглии. В условиях гипоксии отмечен протективный эффект эстрогенов в отношении микроглии. Нейропротективное воздействие эстрогенов заключается в уменьшении выработки веществ, способствующих развитию нейродегенеративных заболеваний. При оксидативном стрессе, который обладает нейротоксическим действием, под действием эстрогенов выделяются свободные радикалы и активизируется электролитный обмен в клетках. В клетках тканей головного мозга, кроме циркулирующих эстрогенных гормонов, обнаружен также локальный их синтез. Доказано, что эстрогены снижают выраженность депрессии за счет уменьшения выработки дофамина, серотонина и норадреналина. Показан эффект улучшения кровообращения мозга за счет того, что эстрогены способствуют продукции вазодилляторов. Гипоэстрогемия

сопровождается нарушением синтеза нейропептидов, что приводит к когнитивным изменениям – нарушения памяти, эмоциональные расстройства, снижение критики, ослабление процесса мышления, что значительно снижает качество жизни женщин с ПНЯ. Проявления менопаузального синдрома зависят от возраста начала проявлений яичниковой недостаточности [106, 111, 117, 127, 133, 135, 148]. Гипоэстрогемия является причиной развития нарушений минерализации костной ткани. У женщин с ПНЯ в репродуктивном возрасте с показателями эстрадиола менее 40 пг/ мл, несмотря на молодой возраст, снижается МПКТ за счет изменения процесса ремоделирования костной ткани[24].

В норме максимальная костная масса регистрируется в 20-30 лет и до 40 лет остается неизменной, а после 45 лет начинает постепенно снижаться. При ПНЯ, когда происходит дефицит эстрогенов, эти процессы сдвигаются в сторону потери костной массы и зависят от возраста истощения яичников. Доказательством участия эстрогенов в метаболизме костной ткани является обнаружение рецепторов эстрогенов на остеобластах и остеокластах. Ремоделирование костной ткани зависит также от соотношения кальция и фосфора в организме, уровня витамина D, гормона роста, кальцитонина, гормонов щитовидной железы и надпочечников. Недостаток эстрогенов сопровождается снижением витамина D и кальцитонина, что способствует костной резорбции т.е эстрогены оказывают влияние на ремоделирование костной ткани как непосредственно, так и опосредовано [16, 23, 24, 25, 28, 29, 68, 73, 75, 82, 103, 138, 140].

1.6. Ведение женщин с преждевременной недостаточностью яичников.

Женщины с преждевременной недостаточностью яичников требуют комплексного наблюдения врачей гинеколога, генетика, эндокринолога, кардиолога, травматолога, при необходимости – репродуктолога и психолога. Каждый из этих специалистов решает определенные задачи [52, 54].

Важным моментом является своевременная диагностика гипергонадотропного гипогонадизма, что снижает риск развития преждевременной яичниковой недостаточности [5].

Назначение заместительной гормональной терапии обязательно независимо от наличия и отсутствия симптомов гипоестрогемии. ЗГТ в циклическом режиме назначается до периода менопаузы, затем режим эстроген-гестагенной терапии меняется. ЗГТ, восполняя недостаток эстрогенов, предусматривает профилактику сердечно-сосудистой патологии и остеопенического синдрома [13, 141, 153].

На настоящий период времени исследований по безопасности применения ЗГТ у женщин репродуктивного возраста с ПНЯ недостаточно, а данные, полученные при изучении данного вопроса у женщин перименопаузального возраста (риски тромбозов, онкологии молочных желез, яичников, матки) не должны распространяться на молодых пациенток. Получены данные об отсутствии повышения риска онкологии молочных желез у женщин с ПНЯ при приеме ЗГТ [19, 27, 34, 41, 153, 155]. Эффективность видов и режимов ЗГТ у женщин с ПНЯ широко изучается. Показано, что использование трансдермальных форм 17 β -эстрадиола наиболее эффективно, обеспечивает комплаентность и безопасность. Согласно рекомендациям ESHRE (2016 г.) вид гормонального контрацептива зависит от предпочтений пациентки. По

данным исследований L.Webber и соавт.(2016) препаратом выбора для ЗГТ является 17-бета-эстрадиол [12, 51, 153].

Важным вопросом для обеспечения оптимальной ЗГТ является выбор доз гормонов, которые у женщин с ПНЯ необходимо часто изменять в связи с нарастанием симптомов заболевания по стадиям. Поэтому наиболее приемлемым является применение трансдермальных эстрогенов. Доказано, что трансдермальное применение гормонов в качестве ЗГТ ничем не уступает пероральному применению. Трансдермальные эстрогены характеризуются достаточно быстрая устойчивость нужного уровня, подобие метаболизма и концентрации эндогенному эстрогену, отсутствие влияния на печень, соответствие физиологическим уровням эстрогенов при применении 17-бета-эстрадиола в дозе 100 мкг. Трансдермальные эстрогены предпочтительно применять у пациенток с ПНЯ и сопутствующей патологией - женщин с ожирением, варикозной болезнью, артериальной гипертензией. Что касается гестагенной составляющей ЗГТ у женщин с ПНЯ, то предпочтение отдается микронизированным прогестеронам (дидрогестерон 10 мг/сутки, медроксипрогестерона ацетат 10 мг/сутки, микронизированный прогестерон 200 мг/сутки), в течение 12 дней, что дает возможность и обеспечивает секреторную фазу эндометрия и препятствует развитию гиперплазии эндометрия. ЗГТ назначается на длительное время, при этом необходим осмотр и при необходимости обследование 1 раз в год [108, 120, 144] .

Для восполнения дефицита гормонов у женщин репродуктивного возраста как для долгосрочной, так и для краткосрочной терапии авторы рекомендуют ЗГТ. В тоже время, если женщины хотят предохраняться от беременности, целесообразно применять контрацептивы, в составе которых имеются натуральные эстрогены [31, 33, 86, 94].

При желании женщин с ПНЯ осуществить репродуктивные планы, необходимо принимать во внимание, что только в 5% случаев лечение

может восстановить возможность наступления беременности. В остальных случаях беременность возможна только в Центрах ЭКО с использованием донации ооцитов. Тем не менее установлено увеличение размеров матки и изменения в яичниках после ЗГТ [104, 134, 156].

Профилактика остеопороза у женщин с ПНЯ предусматривает денситометрическое обследование. В случаях нормальной плотности костной ткани у женщин с ПНЯ после назначения ЗГТ, повторного обследования не проводится. В случаях выявленного остеопенического синдрома назначают ЗГТ и повторное обследование проводят через 5 лет. При выявленном прогрессировании остеопенического синдрома на фоне ЗГТ, требует ее пересмотра, а также назначения бисфосфонатов. Доказано, что ЗГТ статистически значительно повышает минеральную плотность костной ткани женщин с ПНЯ. Назначение бисфосфонатов делает специалист по остеопорозу [83, 126, 153].

Следующей задачей при ведении пациенток с ПНЯ является профилактика сердечно-сосудистой патологии, что наиболее важно, так как у женщин с ПНЯ установлены ранние признаки атеросклероза, более высокие риски развития ССЗ и смерти от инфаркта и инсульта, чем у женщин с физиологической менопаузой. Эстрогеновый дефицит в организме женщин репродуктивного возраста с ПНЯ признан дополнительным фактором риска развития ССЗ. Кроме своевременной и адекватной ЗГТ в комплекс профилактики ССЗ у женщин с ПНЯ включены физическая активность, коррекция веса и отказ от курения, наблюдение у кардиолога. Использование гормональной терапии основано на пополнении организма эстрогенами, которые имеют протективный эффект в отношении заболевания сердечно-сосудистой системы. Исследованиями показано, что наиболее приемлемой ЗГТ для профилактики ССЗ у женщин с ПНЯ является применение трансдермального эстрадиола в сочетании с микронизированным прогестероном [38, 59, 76, 81, 99, 115, 131, 145].

Эстрогеновая недостаточность у женщин с ПНЯ вызывает урогенитальные симптомы. Применение ЗГТ не всегда устраняет сухость влагалища, диспанеурию, сексуальную дисфункцию. В таких случаях целесообразно применять местную эстрогеновую терапию [119].

Применение андрогенов у женщин с ПНЯ с дефицитом андрогенов допустимо в течение короткого времени и в минимальных дозах, ввиду возможности отрицательного влияния на уровень липидов в крови, что снижает защитные свойства эстрогенов. Однако этот вопрос требует дальнейших исследований [37].

В некоторых случаях при противопоказаниях к назначению ГЗТ применяют растительные эстрогенсодержащие препараты. Растительные препараты уменьшают клинические симптомы ПНЯ, но не снижают риски развития ССЗ, метаболических нарушений и нарушений минерализации костной ткани [39].

ПНЯ отрицательно влияет не только на физическое состояние, но и на умственное, духовное и социальное благополучие женщины. Установлена связь между выраженностью синдрома ПНЯ и психо-эмоциональными характеристиками пациенток, поэтому таким женщинам необходима психо-эмоциональная поддержка. Поддержка психолога позволяет оценить наличие депрессии и уровень тревожности женщин с ПНЯ [55].

Таким образом, своевременная диагностика доклинических форм ПНЯ позволит своевременно проводить комплексное ведение женщин репродуктивного возраста с этой патологией. Данные подходы будут способствовать оздоровлению женщин в репродуктивном возрасте и способствовать профилактике последствий овариальной недостаточности в репродуктивном, перименопаузальном и постменопаузальном периодах жизни женщин, что обеспечит качество помощи женщинам различных возрастных групп.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Объектом исследования были женщины в позднем репродуктивном возрасте, обратившиеся в консультативно-диагностическую поликлинику с жалобами или лабораторными показателями, характерными для диагноза преждевременная яичниковая недостаточность (основная группа - 70 человек). Также обследована группа здоровых женщин в позднем репродуктивном возрасте (группа сравнения - 30 человек). Набор материала производили в период с 2019 по 2022 годы.

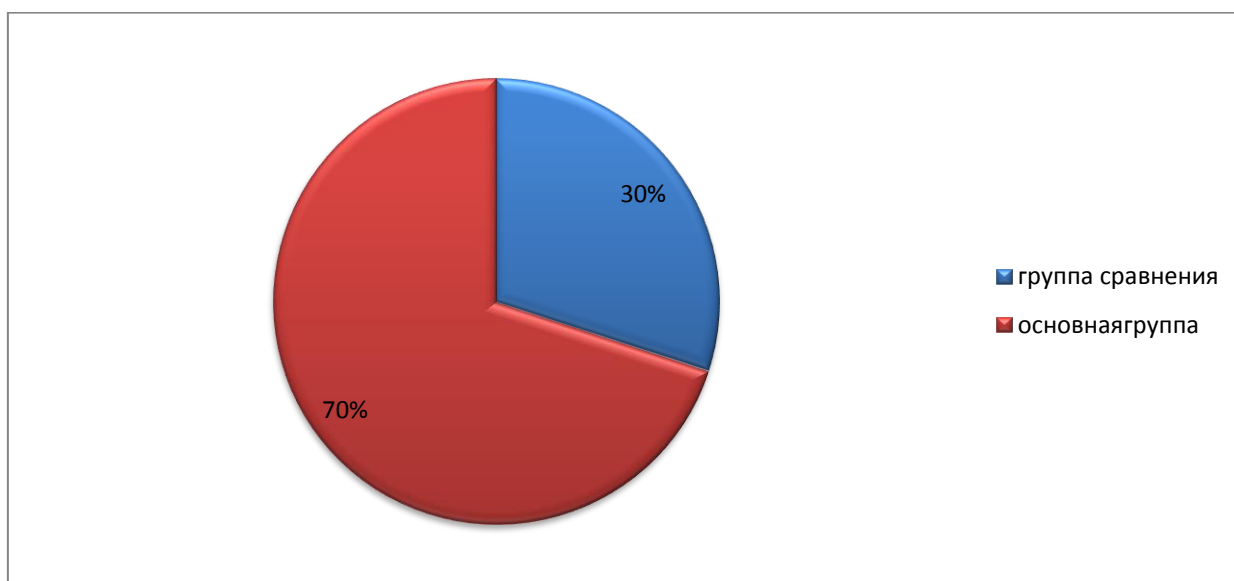


Рисунок 2.1. – Распределение обследованных женщин по группам

Дизайн исследования, использованный в настоящем исследовании – проспективное исследование. Наблюдение за женщинами с преждевременной яичниковой недостаточностью продолжалось в течении 3-х лет.

Критериями включения в основную группу женщин были: поздний репродуктивный возраст (38-45 лет), латентная стадия, биохимическая и явная стадия заболевания. Латентная стадия характеризуется снижением способности к зачатию. Если провести обследование на уровень овариального резерва, то можно выявить снижение уровней антимюллерова гормона и ингибина В. Биохимическая стадия ПНЯ характеризуется отсутствием клинических проявлений, но имеют место изменения лабораторных анализов гормонов – повышение гонадотропных и снижение половых стероидных гормонов в сыворотке крови или моче.

Таблица 2.1 – Критерии включения и исключения основной группы женщин

Критерии показатели	Критерии включения в основную группу	Критерии исключения из основной группы
Возраст	Поздний репродуктивный	Пубертатный, Активный Репродуктивный
Фертильность	Снижена (отсутствие беременностей при регулярной половой жизни без контрацепции)	ПНЯ с более раннего возрастного периода
АМГ	Норма или ниже нормы (менее 1 нг/л)	
ФСГ, ЛГ	Норма или выше нормы	
Эстрогены, прогестерон	Норма или ниже нормы	
Нарушения менструального цикла	Отсутствуют или задержки до 1-2 недель, до 2-3 месяцев, до 6 месяцев,	

	полное прекращения месячных.	
Ановуляторные менструальные циклы	Диагностированная ановуляция (УЗИ – мониторинг фолликула)	

Явная стадия заболевания характеризуется наличием симптомов нарушения менструальной функции: задержки могут быть до 1-2 недель, до 2-3 месяцев или полугод, либо полное прекращения месячных. Олигоменорея или аменореи проявляется на фоне изменений уровней гормонов (гипергонадотропия и снижение эстрогенов и прогестерона), а также явного снижения фертильности за счет преобладания ановуляторных циклов. Критериями исключения из основной группы явилась ПНЯ, которая развилась в более ранние возрастные периоды жизни женщин (пубертатный, активный репродуктивный возраст).

Таблица 2.2 – Критерии включения и исключения женщин группы сравнения

	Критерии включения в группу сравнения	Критерии исключения из группы сравнения
Возраст	Поздний репродуктивный	Пубертатный, Активный репродуктивный
Фертильность	Сохранена	Отсутствие гинекологической патологии
АМГ	Норма	
ФСГ, ЛГ	Норма	
Эстрогены, прогестерон	Норма	
Нарушения	Регулярный	

менструального цикла		
Ановуляторные менструальные циклы	Нет	

Критериями включения в группу сравнения явились поздний репродуктивный возраст, сохраненная фертильность, нормальный показатель уровня антимюллера гормона, нормальные для данной возрастной группы показатели гонадотропных и половых стероидных гормонов в сыворотке крови или в моче, отсутствие симптомов нарушения менструальной функции, овуляторные менструальные циклы. Критериями исключения из группы сравнения явилась любая гинекологическая патология. Были разработаны карты исследования, которые заполнялись в ходе обследования женщин, проведенного лечения и повторного обследования для установления результатов терапии. Всего количество использованного в исследовании материала – 100 карт.

2.2. Методы исследования.

Методы исследования, использованные в настоящем исследовании, доступны в условиях Таджикистана. Для обследованных женщин была разработана первичная карта, состоящая из блоков, отражающих медико-социальные аспекты, состояние репродуктивной системы, наличие соматических и гинекологических заболеваний, паритет, контрацептивный анамнез, данные общего осмотра, антропометрию, данные гинекологического обследования, оценку степени тяжести климактерических расстройств по Е.В. Уваровой (1996 г), показатели лабораторного обследования, назначенную терапию. При сборе анамнеза

внимание уделялось перенесенным соматическим и гинекологическим заболеваниям, акушерскому анамнезу, контрацептивному поведению, характеру питания, физической активности.

2.2.1. Оценка климактерического синдрома.

Проводили оценку наличия нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных нарушений. Оценивали следующие нейровегетативные симптомы: повышение АД, головная боль, вестибулопатии, приступы тахикардии, плохая переносимость высокой температуры, зябкость, озноб, чувство онемения и ползания мурашек, измененный дермографизм, сухость кожи, нарушение сна, «приливы» жара, симпатико-адреналовые кризы. К обменно-эндокринным нарушениям относили ожирение, изменение функции щитовидной железы, сахарный диабет, дисгормональная гиперплазия молочных желез, боль в мышцах и суставах, атрофия половых органов, остеопороз.

Симптомами психоэмоциональных нарушений являются снижение работоспособности, утомляемость, рассеянность, ослабление памяти, раздражительность, плаксивость, расстройства аппетита, нарушение полового влечения, навязчивые мысли.

Каждый симптом оценивали в баллах в зависимости от степени выраженности — от 0 до 3 баллов. При нейровегетативных нарушениях значение МИ до 10 баллов означает отсутствие проявлений КС, 10—20 баллов — легкую степень, 20—30 баллов — среднюю степень, 30 и более баллов — тяжелую степень выраженности КС. Обменно-эндокринные и психоэмоциональные нарушения оцениваются однотипно. МИ, равный 0, означает отсутствие нарушений, 1—7 — легкие нарушения, 8—14 — средние, 15 и более — тяжелое проявление КС. Суммарная оценка всех видов нарушений: если набрано 0-11 баллов, то менопаузального синдрома

нет, 12-34 балла - слабо выраженный МС, 35- 58 баллов – умеренно выраженный, свыше 58 – сильно выраженный МС.

2.2.2 Измерение индекса массы тела.

Для постановки диагноза «Ожирение» определяли индекс массы тела (ИМТ) — отношению массы тела в килограммах к росту в метрах (в квадрате). Согласно классификации ВОЗ, при ИМТ, превышающем 25 кг/м², вес считали избыточным, а при 30 кг/м² и более — ожирение. В зависимости от показателей ИМТ выделяли умеренную полноту — ИМТ от 25 до 29,9, ожирение — ИМТ ≥ 30 и тяжелое ожирение — ИМТ ≥ 40 .

2.2.3. Диагностика абдоминального ожирения.

Для оценки наличия абдоминального ожирения вычисляли отношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) — ОТ/ОБ. При ОТ/ОБ > 0,8 ожирение расценивали как абдоминальное.

2.2.4. Определение гинекологического статуса.

С целью определения гинекологического статуса женщин проводился всем женщинам, участвовавшим в исследовании, общепринятый в клинической практике врачей гинекологов осмотр наружных половых органов, осмотр шейки матки и влагалища с помощью влагалищных зеркал и бимануальное влагалищно-абдоминальное исследование.

2.2.5. Ультразвуковая диагностика.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводили всем женщинам, участвовавшим в исследовании. УЗИ органов малого таза осуществляли с помощью серии продольных и поперечных сечений аппаратом сложного сканирования «Logic 3» фирмы «General Electric» с использованием трансабдоминального и трансвагинального высокоразрешающих электронных датчиков с частотой 5 и 7,5 МГц (Рисунок 2.2.).

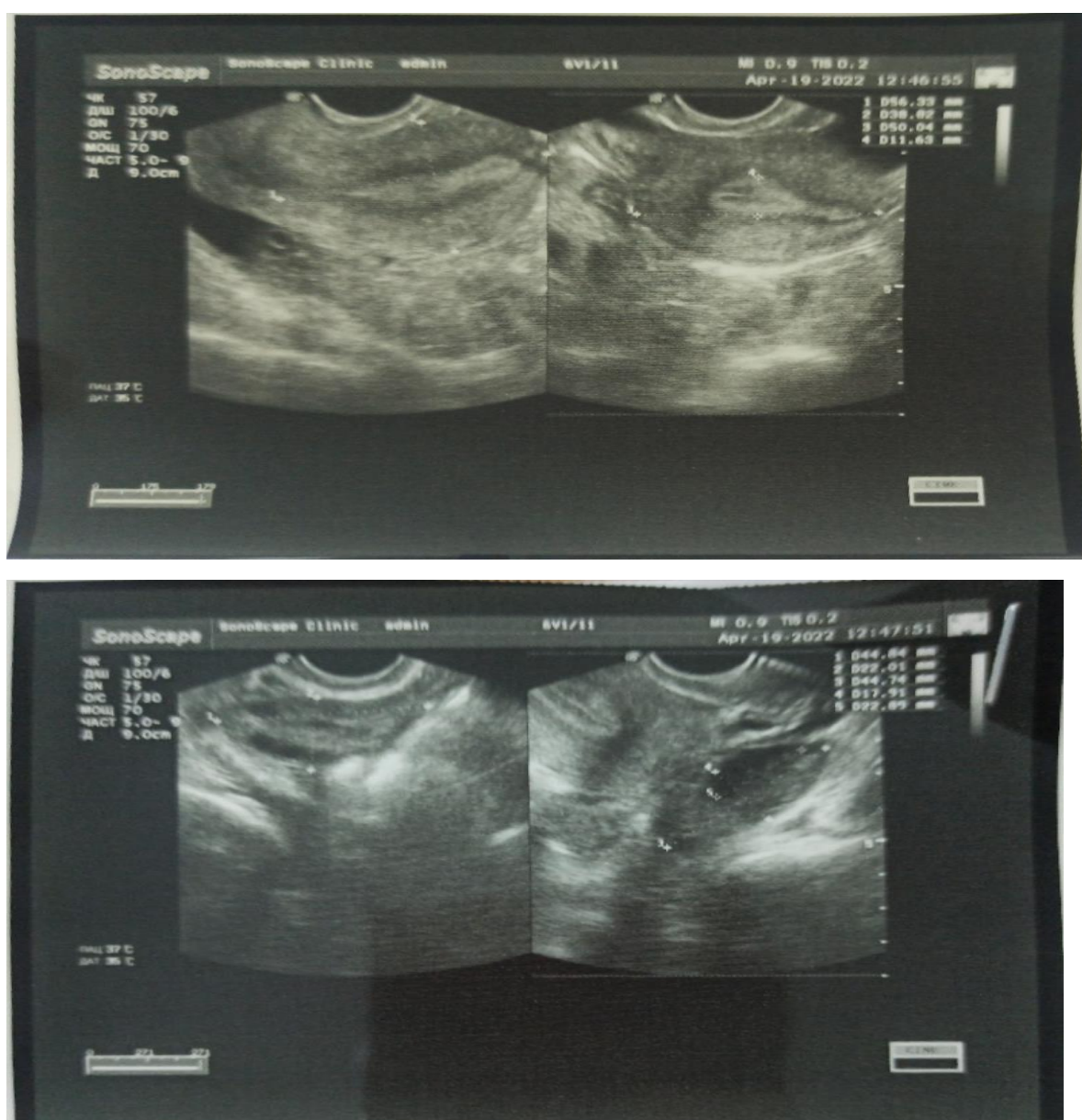


Рисунок 2.2. – Ультразвуковая картина матки и яичников

Мониторинг фолликула и выявление ановуляторных циклов связывали с патологическим климаксом. С целью определения функции яичников у женщин репродуктивного возраста проводилось ультразвуковое обследование матки и яичников проводилось на 5-7-11, 21-23 дни цикла с использованием трансвагинального датчика с частотой от 3,5 до 5 мГц. (Рис. 2.4.) При этом оценивались размеры матки, яичников и состояние фолликулов. Толщину эндометрия определяли, измеряя передне-задний размер срединного маточного эха (М-эхо). Эндометрий расценивали как пролиферативный при обнаружении тонкой полоски, перивуляторный при наличии эхогенных линий, секреторный – при однородном М-эхо повышенной эхогенности. Состояние фолликулов в яичниках оценивали при УЗИ на 7-й, 11-й и 13-й день менструального цикла. С целью диагностики недостаточности лютеиновой фазы на 25 день менструального цикла измеряли диаметр желтого тела. Овариальный резерв считали нормальным при уровне ФСГ не более 10 МЕ/л, уровне АМГ не менее 1,0 нг/мл, объеме яичников не менее 5см³, числе антральных фолликулов не менее 5 в каждом яичнике.

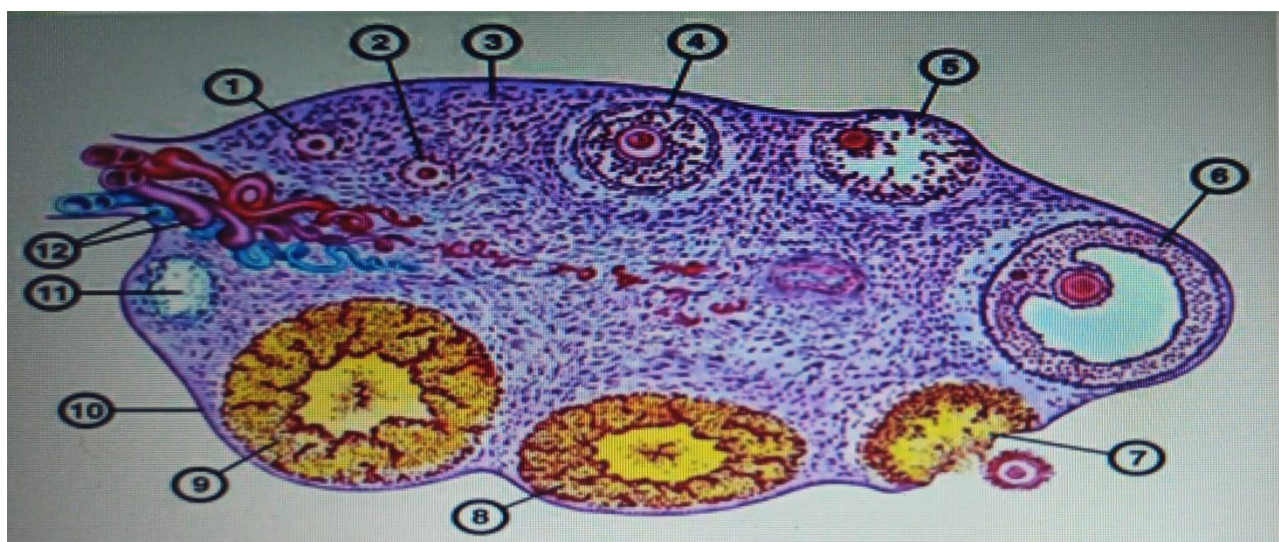


Рисунок 2.3. Стадии развития фолликула

Яичник в своей эволюции проходит несколько стадий, которые состоят из появления примордиальной фолликулы, переходящей в преантральный фолликул, далее наступает стадия антрального фолликула, переходящая в атретический и преовуляторный фолликул, в результате чего происходит стадия овуляции. Далее формируется желтое тело с переходом в зрелое желтое тело. Все это есть цикл созревания лишь одной яйцеклетки, необходимой для зачатия.(рисунок2.3.)

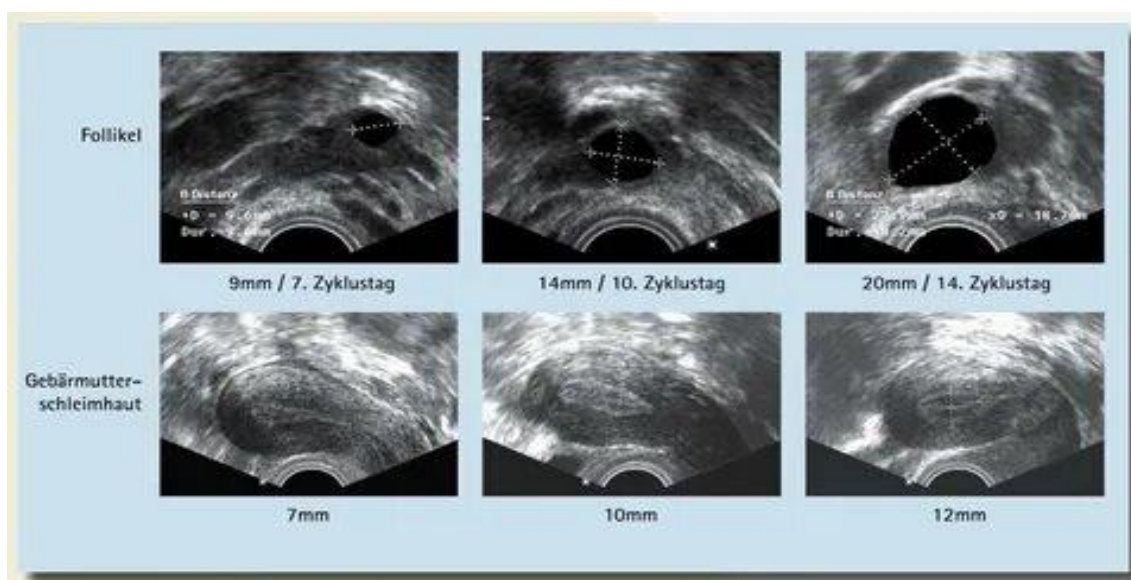


Рисунок 2.4. Размеры фолликула и эндометрия в определённые дни менструального цикла.

Как видно из рисунка 2.5. при ультразвуковом исследовании (фолликулометрии) из нескольких антральных фолликул всей стадии развития достигает чаще всего только один из них, который называют доминантным фолликулом и является диагностическим критерием овуляторного цикла.

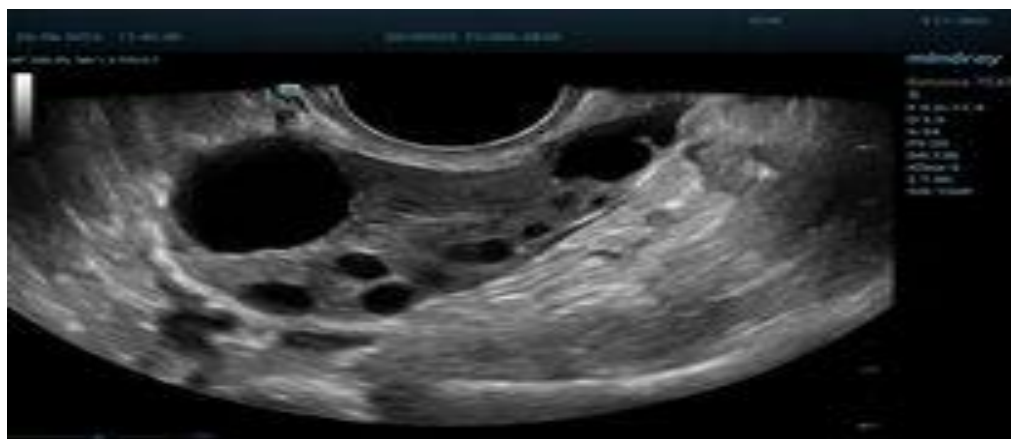


Рисунок 2.5. Определение доминантного фолликула

Фоликулярным (овариальным) резервом называют различные состояния фолликулярного аппарата яичников. По мнению других специалистов это различные стадии развития и созревания определенного количества фолликулов в яичнике. Процесс созревания фолликулов имеет несколько стадий. На первом этапе, который продолжается около половых клетки отделяются от соматических клеток в проксимальной части эпибласта, дней и зависит от гормонов, митотически делятся и передвигаются к зачаткам гонад (у человеческого эмбриона это происходит с 25-го дня развития). Затем происходит несколько делений митозом в оогониях, после деконденсации которых происходит последний синтез ДНК. Вторая стадия развития яйцеклетки длится дней и развитие происходит до стадии антрального фолликула. Третья стадия соответствует фазе менструально цикла и длится от 3-х до 14 дней. То есть, доминантный фолликул, видимый на УЗИ на 14-й день цикла имеет возраст целых 200 дней.

2.2.6. Общеклинические и лабораторные исследования

Всем женщинам проспективного исследования проводили общеклинические лабораторные методы исследования включали общий анализ мочи и крови, биохимическое исследование крови, фибрин, фибриноген.

2.2.7. Гормональные исследования.

Всем женщинам проспективного исследования проводили лабораторные методы исследования а именно определялся уровень гонадотропных (ФСГ, ЛГ, пролактин), половых стероидных (эстрадиол, прогестерон) гормонов, в крови определяли иммуноферментным методом с использованием тест-системы, основанной на принципе конкурентного иммуноферментного анализа. При этом использовали

иммуноферментный анализатор «Униплан-200» и диагностические КИТ наборы фирмы «ХЕМА-МЕДИКС» (Россия). Метод основан на конкуренции образца с конъюгированным антигеном за связывание с антителами. Интенсивность цветной реакции обратно пропорциональна количеству антигена в образце. Параметры нормы, характерные для обследуемой популяции, определены в лаборатории Таджикского научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии. При этом использовался калибровочный график. По данным лаборатории ТНИИ АГ и П, функциональные нормы E2 у женщин репродуктивного возраста в фолликулиновую фазу колеблются от 30 до 120 пмоль/л, в фазу овуляции данные параметры повышаются до 130-370 пмоль/л, в лютеиновую фазу снижается до 15 - 60 пмоль/л, в постменопаузе физиологические нормы E2 составляют менее 160 пмоль/л. Показатели P в фолликулиновую фазу составляют от 0 до 6 нмоль/л, в лютеиновую фазу от 10 до 89 нмоль/л.

Таблица 2.3. - Лабораторные нормы гормонов у женщин в позднем репродуктивном возрасте

Гормоны	Нормы
ФСГ	Более 35 мЕД/л
ЛГ	5-57 мЕД/л
Пролактин	120-900
Эстрадиол «продолжение таблицы 2.3»	70-250 пмоль/л
Прогестерон	10-89 нмоль/л
Кортизол	150-600 нмоль/л
T3	2,5 – 5,8 нмоль/л
T4	10-35 нмоль/л
ТТГ	0,3-4,0 мМЕ/л

Измерение АМГ производили на 2-й или 3-й день менструального цикла методом ИФА. Овариальный резерв считали нормальным при уровне АМГ не менее 1,0 нг/мл.

2.2.8. Определение минеральной плотности костной ткани денситометрическим методом.

Определение МПКТ (г/см²) производили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЕРА) на аппарате двухэнергетический фотонный денситометр фирмы Prodigy «Lunar» (США). Денситометрическим методом определяется масса костного минерала, выраженная в граммах, площадь зоны обследования, выражается в см² и минеральная плотность костной ткани, выражается в г/см². Сопоставление полученных результатов проведено путем сравнения с нормальными значениями МПКТ здоровых людей с учетом возраста и массы тела (Z-критерий), который рассчитывается по формуле: $Z = (P - M) / SD$, где P – значение МПКТ данного пациента; M – среднее значение МПКТ у молодых женщин (20-39 лет) с учетом возраста и веса; SD – стандартное отклонение от этого среднего значения с учетом возраста и веса. Средний Z - критерий для любой возрастной группы равен 0. Z-критерий для женщин МПКТ, которых ниже среднего показателя для других лиц такого же возраста, составляет -1. При сравнении МПКТ исследуемых отделов скелета учитываются пол и раса пациента. Результат представляется в процентах к соответствующей норме, которая принимается за 100% и в единицах CO (SD). Таким образом, Z - критерий показывает отличие значений МПКТ от возрастной нормы.

Использованный в исследовании денситометр Prodigy «Lunar» (США) имеет референсную базу данных для женщин белой расы. В 20012 году проведено исследование в ГУ «НИИ АГ и П» МЗ и СЗН РТ, в

котором проводили исследование здоровых женщин, жительниц Таджикистана и было показано, что референсная база данных аппарата подходит для проведения денситометрии в Таджикистане [Докторская диссертация М.Я.Камиловой на тему «Нарушения минерализации костной ткани у жительниц Таджикистана: региональные особенности, диагностика, лечение и профилактика»].(рисунок 2.6.)

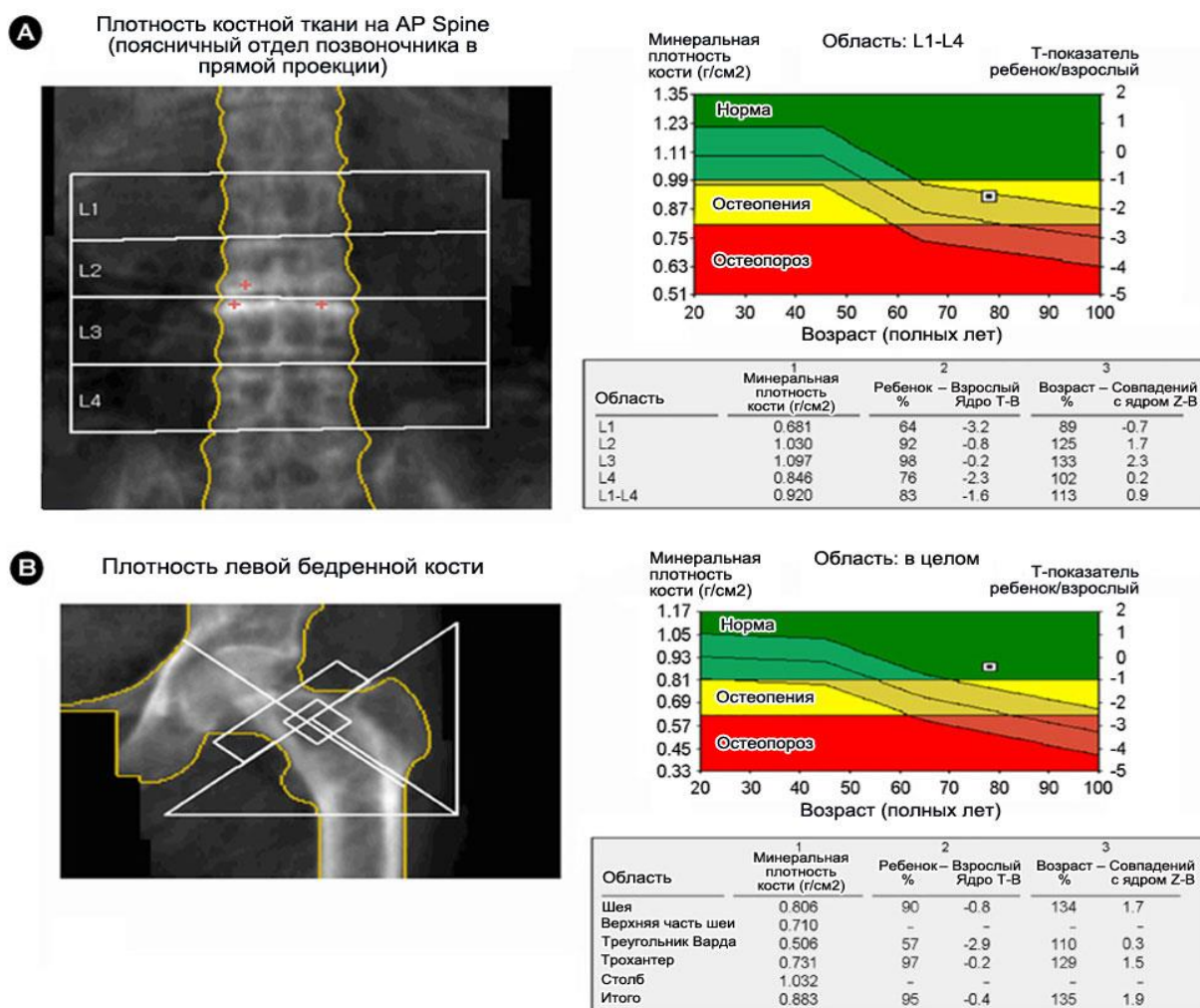


Рисунок 2.6. А-Денситометрия плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника и В- левой бедренной кости.

Лабораторные исследования проводились в клинической, эндокринной лабораториях Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии Министерства здравоохранения Республики Таджикистан (заведующая лаборатории – Т. Аджикова).

Ультразвуковое исследование и денситометрия проводили в отделении функциональной диагностики научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ и СЗН РТ (денситометрия проводилась врачом Ш.Д.Муджидиновой, к.м.н., заведующая отделением – к.м.н., доцент Нарзуллаева З.Р.).

Таблица 2.6. – Количество проведенных инструментальных и лабораторных исследований

Исследования	Количество исследований
Мониторинг фолликула	70
Количество антральных фолликулов	70
Размеры матки	70
Объем яичников	70
Определение уровня ФСГ	100
Определение уровня ЛГ	100
Определение уровня эстрадиола	100
Определение уровня прогестерона	100
Денситометрия	40

В основной группе женщин (70 человек) всем женщинам проводили ультразвуковое и лабораторные методы определения гормонов крови. Денситометрия проведена женщинам (40 человек), которые дали добровольное согласие на проведение данного исследования.

2.2.9. Статистическая обработка результатов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программы статистического анализа Microsoft Excel. Определяли среднеарифметическое (M), ошибку среднего арифметического (m). Достоверность различий между группами устанавливалась по t-критерию Стьюдента, для малых и неоднородных групп – по U-критерию Манна-Уитни. Взаимосвязь признаков определяли с помощью корреляционного анализа по Пирсону с подсчетом коэффициента линейной корреляции (r). Корреляционную связь считали достоверной при коэффициенте корреляции от 0,5 до 1. Прямая корреляционная зависимость имела место при « + » значении коэффициента корреляции, обратная корреляционная зависимость при « - » значении коэффициента корреляции.

ГЛАВА 3.

ДИАГНОСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ЯИЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.

3.1. Клинические характеристики женщин позднего репродуктивного возраста с преждевременной яичниковой недостаточностью

Возрастным критерием включения женщин основной группы был возраст 35-45 лет. Средний возраст обследованных женщин основной группы составил $38,6 \pm 0,3$ года контрольной группы – $36,2 \pm 0,4$ года, что не имело статистически значимых различий ($p > 0,05$). В основной группе женщин моложе 40 лет (44-62,9%) было в 2 раза больше, чем женщин старше 40 лет (26- 37,1%) . (рисунок 3.1.)

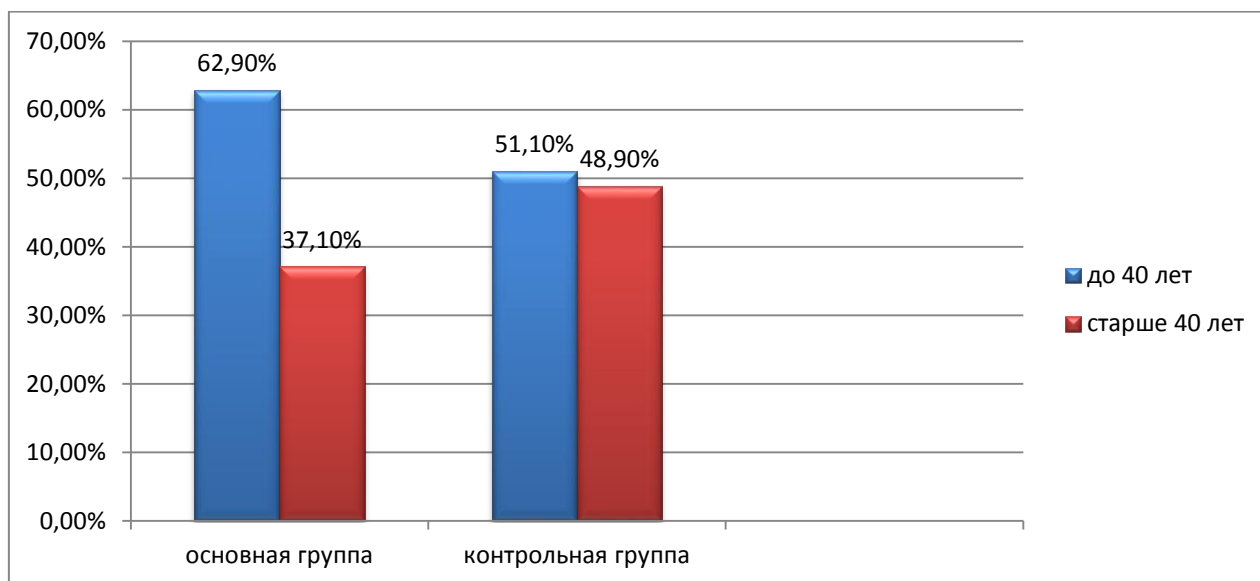


Рисунок 3.1. – Распределение по возрасту женщин основной и контрольной групп

Статистически значимых различий в соответствующих возрастных подгруппах основной группы и группы сравнения не установлено.

Распределение обследованных женщин по месту жительства показало примерно одинаковый удельный вес жительниц города (57,1%) и села (42,9%) в основной группе женщин и примерно такое же распределение в контрольной группе (жительницы города – 55,2%; жительницы села – 44,8%).

Работающих женщин в основной группе (18 – 25,7%) было почти в 3 раза меньше, чем домохозяйек (52 – 72,3%). В контрольной группе работающие женщины и домохозяйки встречались примерно с одинаковой частотой (47,3% - работающие, 52,7% - домохозяйки). Данные цифры показывают, что социальный статус женщин может оказывать влияние на частоту ПНЯ среди женщин позднего репродуктивного возраста.

Частота соматической патологии обследованных групп женщин представлена на рисунке 3.2.

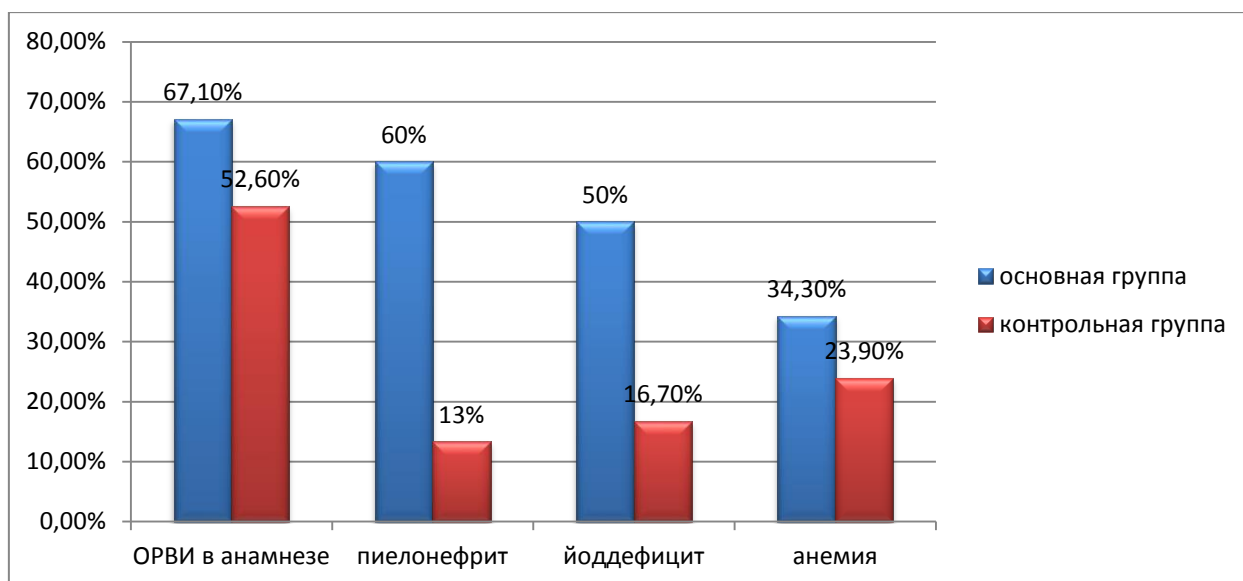


Рисунок 3.2. – Частота соматической патологии у женщин основной и контрольной групп

Как видно из приведенного рисунка, ОРВИ в анамнезе отметили 67,1% женщин основной группы и 52,6% женщин группы сравнения, что не имело статистически значимых различий. Анемия легкой степени диагностирована у 34,3% женщин основной группы и 23,4% женщин

группы сравнения. Статистически значимое различие выявлено в частоте хронического пиелонефрита (хи-критерий с поправкой Йетса 22,226; $p < 0,001$) и йоддефицитных состояний (хи-критерий с поправкой Йетса 8,383; $p < 0,05$) у женщин с ПНЯ (47/70 , 35/70) и женщин без ПНЯ (4/30 , 5/30). Обнаружена сильная корреляционная связь между перенесенным хроническим пиелонефритом (коэффициент Пирсона 0,626) и ПНЯ, а также относительно сильная корреляционная связь между йоддефицитными состояниями и ПНЯ (коэффициент Пирсона 0,421).

Анализ репродуктивного анамнеза женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ показывает, что наибольший удельный вес в данной репрезентации составили женщины, имевшие в анамнезе 2 или 3 беременности (58,7%), наименьший удельный вес – женщины с 4 и более беременностями – 22,9%. Необходимо отметить, что женщины, не имевшие в анамнезе беременностей (11 человек) составили относительно весомую часть (15,7%) из общего числа женщин с изучаемой патологией (таблица 3.1.).

Таблица 3.1. – Распределение женщин ПНЯ по количеству беременностей и родов в анамнезе

Беременности	0	1	2	3	4	5	6
Абс(%)	11(15,7%)	10(14,3%)	16(22,9%)	15(21,5%)	9(12,9%)	6(8,6%)	1(1,4%)
Роды	0	1	2	3	4	5	6
Абс(%)	22(31,4%)	24(34,3%)	19(27,1%)	2(2,9%)	3(4,3%)	0	0

Наибольший относительный вклад в общее число репрезентативности женщин с изучаемой патологией внесли нерожавшие женщины (31,4%) и женщины с 1 родами в анамнезе (34,3%). Среди

нерожавших женщин 11 (50%) человек страдали бесплодием и 7 (32,8%) – привычным невынашиванием, 4 (18,2%) женщины имели в анамнезе 1 беременность, закончившуюся самопроизвольным абортом, что свидетельствует о влиянии гинекологической патологии на развитие ПНЯ.

Выкидыши в анамнезе отметили 32 (45,7%) женщин с ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте и 3 (10%) женщины контрольной группы. Установлено статистически значимое (хи-квадрат -11,774; $p < 0,001$) повышение частоты выкидышей в анамнезе у женщин основной группы (32/70) по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе (3/30). Из них 1 выкидыш в анамнезе отметили 17 (53,1%), 2 выкидыша – 12 (37,5%), 3 выкидыша – 3 (9,4%) женщины. Выявлена сильная корреляционная зависимость между самопроизвольными абортами в анамнезе и ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте (нормированный коэффициент Пирсона=0,459).

Искусственный аборт в анамнезе среди женщин основной группы указали 22 (31,4%), в контрольной группе – 10 (33,3%) женщин. Статистически значимых различий между этими показателями не установлено (хи-квадрат 0,035; $p > 0,05$). Из них искусственный аборт произведен однократно – у 15 (68,2%), 2 раза – у 5 (22,7%), 3 раза – у 2 женщин (9,1%).

Средний возраст менархе у обследованных женщин с ПНЯ составил $14,2 \pm 0,1$ года, средняя продолжительность менструации – $3,5 \pm 0,1$ дня. В контрольной группе средний возраст менархе составил $14,1 \pm 0,19$ л, что не имело статистически значимого различия по сравнению с соответствующим показателем в основной группе ($t=0,02$; $p > 0,05$). Умеренные менструации отметили 50 (71,4%), обильные -3 (4,3%), скудные -17 (24,3%) женщин.

Таблица 3.2. – Менструальная функция у обследованных групп женщин

Группа	Основная (n=70)	Контрольная (n=30)	Хи-квадрат с поправкой Йейтса	P
Менархе	14,2±0,14л	14,1±0,19л	t=0,02	>0,05
Скудные	17(24,3%)	2(6,7%)	3,161	>0,05
Обильные	3(4,3%)	4(13,3%)	1,434	>0,05
Нормальные	50(71,4%)	24(80%)	0,418	>0,05
Нерегулярные	51(72,9%)	0	95,295	<0,001

В 51 (72,9%) случаях женщины основной группы указали на нерегулярные менструации, у всех женщин контрольной группы менструации были регулярные, что определило статистически значимое различие по данной характеристике менструального цикла между женщинами основной группы и группы сравнения. Можно сделать вывод, что основная группа женщин данной репрезентации страдают аменореей и нарушениями менструального цикла, что является признаком заболевания в перспективе.

Длительность времени от начала нарушений менструального цикла до 1 года имело место у 13(25,5%), от 1 до 2 лет – у 18 (35,3%), от 2 до 3 лет – у 15 (29,4%), более 3 лет – у 5 (9,8%) женщин. Каждая 4-я женщина обратилась за медицинской помощью при длительности нарушений менструального цикла до 1 года, каждая 3-я – от 1 года до 2-х лет. Большая часть женщин (39,2%) обратились за медицинской помощью, когда длительность нарушений менструального цикла составила более 2-х лет. (рисунок 3.3).

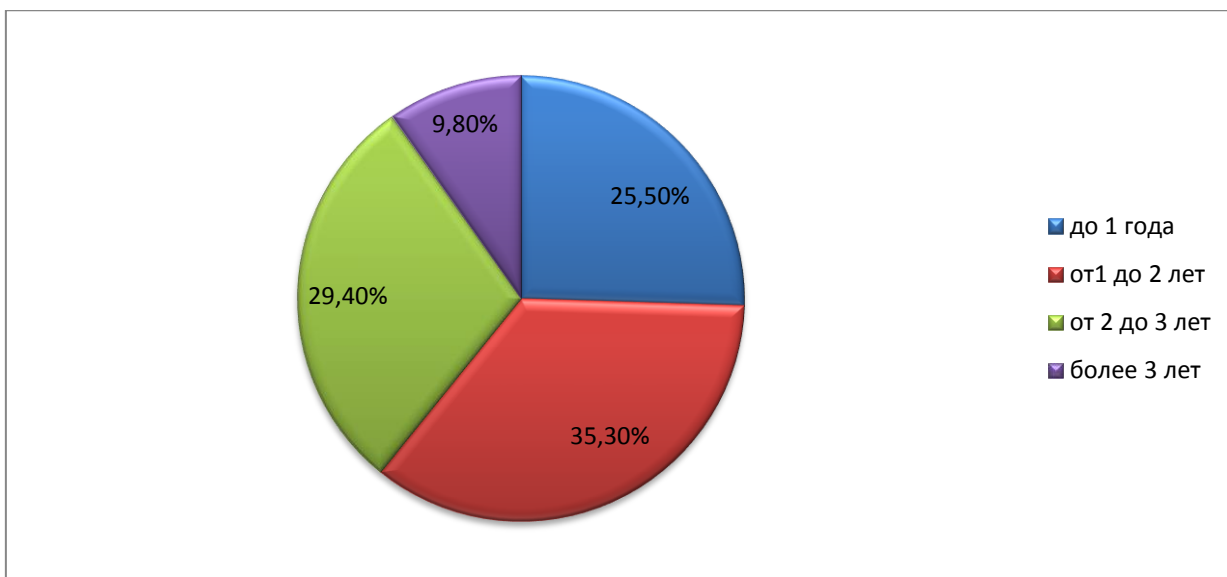


Рисунок 3.3. – Длительность нарушений менструального цикла до момента обращения за медицинской помощью

При опросе и выяснении причин поздней обращаемости женщин репрезентативной группы выяснено, что 18 (100%) женщин не имели представления об оптимальном возрасте менопаузы, в следствие чего не обращали на это внимания, 16 (88,9%) женщин не знали, что фертильность здоровых женщин в позднем репродуктивном возрасте сохраняется, 2 (11,1%) женщины имели социальные или социо-культурные препятствия и не имели времени и/или возможности обратиться к врачам.(рисунок 3.4.)

Таким образом, можно сделать вывод, что запоздалая диагностика ПНЯ у женщин позднего репродуктивного возраста в Таджикистане связана с социо-культурными факторами и отсутствием информации женщин о репродуктивном здоровье. Как правило, женщины обращались за медицинской помощью в явной стадии заболевания, когда имевшие место нарушения менструального цикла влияли на их состояние здоровья, либо проявлялись нейро-вегетативные нарушения. При своевременной диагностике ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте – в скрытой стадии заболевания применение комбинированных оральных контрацептивов в

циклическом режиме приостанавливает прогрессирование заболевания и является профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений минерализации костной ткани.



Рисунок 3.4. – Распределение женщин по причинам запоздалой диагностики ПНЯ

Гинекологические заболевания в анамнезе отметили все обследованные женщины. Выявлено, что эндометриты перенесли 52(74,3%), поликистоз яичников был диагностирован – у 18(25,7%) пациенток. Следовательно, становится очевидным влияние гинекологических патологий на состояние старения яичников, так как ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте проявляется в связи с гинекологическим анамнезом. Гинекологические заболевания, такие как выявленные или указанные обследованными женщинами эндометрит у каждой 2-й и поликистоз яичников у каждой 5-й, могут способствовать преждевременному старению яичников.

Исследователями отмечено, что факторы риска ПНЯ у женщин старшего репродуктивного возраста данными заболеваниями не исчерпываются. Помимо жалоб на аменорею и бесплодие у женщин с ПНЯ могут быть жалобы, связанные с недостатком эстрогенов –

сердечно-сосудистые заболевания, обменные нарушения, нарушения костного метаболизма. Соответственно в комплекс обследования женщин с ПНЯ должны быть включены методы обследования сердечно-сосудистых заболеваний, на наличие инсулино-резистентности и сахарного диабета, нарушений липидного обмена и состояния минерализации костной ткани [2, 69, 79, 113, 129, 147].

Гипоэстрогемия оказывает влияние на органы и системы органов, поэтому у женщин репродуктивного возраста могут появляться симптомы, характерные для возрастного угасания функции яичников. Данные симптомы также появляются поэтапно и по стадиям. Сначала имеют место вегетативные и психоэмоциональные проявления — спорадические повышения артериального давления, приливы, беспокойный сон, раздражительность, необоснованная плаксивость и депрессивные состояния. На первый план выходят приливы, они выражаются в резком ощущении жара в области лица, шеи и груди в течение нескольких минут. Приливы могут появляться в любое время, в том числе и ночью, при этом возникает потливость, плохой сон, раздражительность, тревожность и нарушение либидо. В дальнейшем появляются урогенитальные расстройства. При снижении эстрогенов — женских половых гормонов — истощается слизистая оболочка влагалища и мочевого пузыря, возникает ощущение сухости, повышается риск развития воспалительных явлений (кольпита, цистита, уретрита). Во время полового акта возникает дискомфорт, ощущение сухости. Также из-за снижения уровня эстрогенов появляются морщины, снижается эластичность кожи, ногти истончаются, слоятся, волосы становятся тоньше, усиливается их выпадение. На следующей стадии проявляются нарушения обмена, характеризующиеся патологической прибавкой массы тела. Последняя стадия — это стадия появления сердечно-сосудистой патологии, инсулино-резистентность и сахарный диабет, нарушения минерализации костной ткани [4, 54, 56, 125, 132].

Нашими исследованиями показано, что средняя масса тела у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ составила $77,7 \pm 0,1$ кг, средний рост – $165,0 \pm 4,0$. Средняя масса тела женщин группы сравнения составила $67,3 \pm 0,2$ кг, средний рост – $167,2 \pm 3,9$ см. Средний индекс массы тела женщин с ПНЯ соответствовал избыточной – $28,5 \pm 0,4$. Установлено статистически значимое увеличение средней массы тела и среднего индекса массы тела у репрезентативной группы женщин с ПНЯ по сравнению с группой женщин позднего репродуктивного возраста без ПНЯ (таблица 3.3.).

Таблица 3.3. – Антропометрические параметры женщин с ПНЯ

Показатели антропометрии	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=30)	t	P
Средняя масса (кг)	$77,7 \pm 0,1$	$67,3 \pm 0,2$	4,6	<0,001
Средний рост (см.)	$165 \pm 4,0$	$167,2 \pm 3,9$	-0,3	>0,05
Средний ИМТ	$28,5 \pm 0,4$	$25,9 \pm 0,4$	4,6	<0,001

Избыточная масса тела женщин является одной из важных показателей наличия проблем с ПНЯ. Среди обследованных женщин только 13(18,6%) женщин имели индекс массы тела соответствующий нормальному, у остальных 57(81,4%) женщин индекс массы тела соответствовал избыточной массе тела.

Среди женщин с ПНЯ встречались также вегето-сосудистые и психо-эмоциональных проявления (рисунок 3.5.). Повышение артериального давления отмечено у 26 (37,1%), головные боли – у 34(48,6%), потливость – у 30 (42,9%), отечность – у 11 (15,7%), приливы – у 22 (31,4%), беспокойный сон – у 18(25,7%), утомляемость – у 32(45,7%), лабильное настроение – у 28 (40%). В группе сравнения 2(6,7%) женщины отметили повышение А/Д, 7(23%) – беспокойный сон, 6 (20%) – лабильное настроение. Как видно из рисунка из вегето-сосудистых симптомов встречались потливость (каждая 2-я –3-я женщина), головные боли (каждая 2-я женщина), повышение артериального давления (каждая 2-3 женщина), утомляемость (каждая 2-3-я женщина), лабильное настроение (каждая 2-3-я женщина).

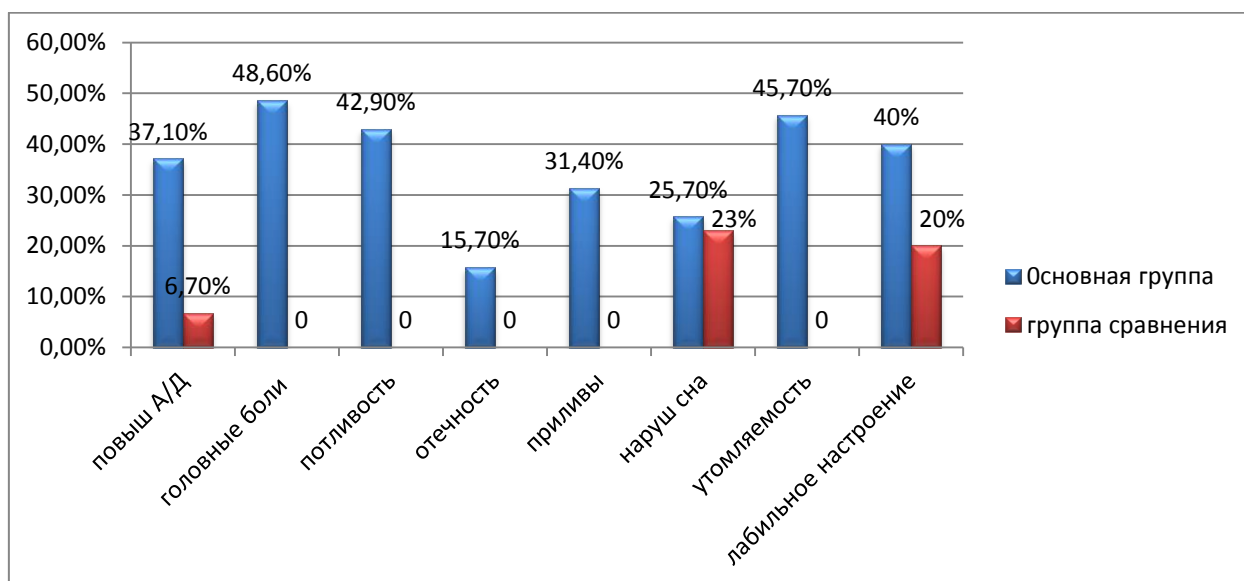


Рисунок 3.5. – Проявления нейро-вегетативных и психо-эмоциональных симптомов у обследованных групп женщин.

Таким образом, преждевременная яичниковая недостаточность у женщин позднего репродуктивного возраста была сопряжена с некоторыми проявлениями климактерического синдрома. Степень выраженности нейро-вегетативных, метаболических и психо-

эмоциональных симптомов у всех женщин основной группы оценена как легкая. Частота различной выраженности проявлений климактерического синдрома представлена в таблице 3.4. Как видно из представленных в таблице данных, частота нейро-вегетативных проявлений легкой степени ($41,4 \pm 5,9\%$) статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречалась по сравнению с частотой метаболических проявлений ($17,1 \pm 4,5\%$). Умеренная степень выраженности проявлений климактерического синдрома диагностирована только при оценке нейро-вегетативных симптомов ($7,1 \pm 3,1\%$).

Психо-эмоциональные проявления климактерического синдрома встречались у каждой 5-й женщины с преждевременной яичниковой недостаточностью, во всех случаях легкой степени.

Согласно полученным нами данным, у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ наиболее часто встречаются и наиболее выражены нейро-вегетативные симптомы.

Таблица 3.4. – Частота степени выраженности симптомов менопаузального синдрома у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ

Степень выраженности Симптомы	легкая		Умеренная	
	Абс.число	%	Абс.число	%
Нейро-вегетативные	29/70	$41,4 \pm 5,9\%^*$	5/70	$7,1 \pm 3,1\%$
Метаболические	12/70	$17,1 \pm 4,5\%$	0	
Психо-эмоциональные	19/70	$27,1 \pm 5,3\%$	0	

Примечание: * - $p < 0,05$ - статистически значимое отличие частоты нейро-вегетативных нарушений от частоты психо-эмоциональных нарушений

По-видимому, у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ гипофункция яичников, проявляющаяся снижением эстрогенов, сначала имеют место вегетативные и психоэмоциональные проявления. В более поздних стадиях проявляются нарушения обмена, характеризующиеся патологической прибавкой массы тела. Однако, согласно полученным нами данным, у каждой 2-й женщины позднего репродуктивного возраста с ПНЯ диагностированы йоддефицитные состояния и избыточную массу тела имели 81,4% пациенток, что косвенно свидетельствует о том, что ожирение и патология щитовидной железы в свою очередь являются факторами риска ПНЯ.

Клинические проявления преждевременной яичниковой недостаточности зависят от стадий заболевания. При латентной стадии никаких клинических проявлений нет – менструальная функция нормальная, уровни гонадотропных и половых стероидных гормонов нормальные, клинических проявлений не выявляется. Однако уже в латентной стадии заболевания можно выявить снижение способности к зачатию. Если провести обследование на уровень овариального резерва, то можно выявить снижение уровней антимюллера гормона и ингибина В.

Следующей стадией является биохимическая стадия, в которой при отсутствии клинических проявлений имеют место изменения лабораторных анализов гормонов – повышение гонадотропных и снижение половых стероидных гормонов в сыворотке крови или моче. Явная клиническая стадия, сменяющая биохимическую стадию, характеризуется наличием симптомов нарушения менструальной функции. Первым проявлением болезни является нарушение менструального цикла. На первом этапе задержки могут быть до 1-2 недель, а затем до 2-3 месяцев или полугод, вплоть до полного прекращения месячных. Олигоменорея или аменореи проявляется на

фоне изменений уровней гормонов (гипергонадотропия и снижение эстрогенов и прогестерона), а также явного снижения фертильности за счет преобладания ановуляторных циклов. Бесплодие является проявлением гипопитуитаризма [3, 39, 44, 56, 98].

В нашем исследовании чаще женщины при обращении за медицинской помощью предъявляли жалобы на нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, в некоторых случаях жаловались на аменорею, т.е. болезнь соответствовала явной клинической стадии. Вместе с тем, вмешательства на более ранних стадиях заболевания (латентной и биохимической) могли иметь большую эффективность. Причинами позднего обращения женщин к врачам является ложное представление женщин о том, что это не болезнь. Таким образом, отсутствие информации женщин о возрасте перименопаузы, о необходимости обращения за медицинской помощью при снижении способности к зачатию в позднем репродуктивном возрасте. Именно на этой стадии заболевания обоснована гормональная заместительная терапия, которая имеет целью предотвращение прогрессирования ПНЯ и профилактикой климактерического синдрома у женщин старших возрастных групп.

3.2. Особенности овариального резерва у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ

В большинстве случаев развитие заболевания происходит постепенно, что затрудняет своевременную диагностику преждевременной недостаточности яичников. При этом последствиями данного заболевания помимо ограничения репродуктивных возможностей женщины в детородном возрасте, являются серьезные последствия для организма в целом. В связи с этим актуальным направлением исследований является выявление возможностей прогнозирования и

профилактики преждевременной овариальной недостаточности. Наиболее ранними доклиническими показателями являются показатели овариального резерва - уровень АМГ и ингибина, величины которых начинают меняться еще в латентной фазе. Однако при аутоиммунной и резистентной формах ПНЯ АМГ может не меняться [86, 89, 103, 107, 147, 153].

Преждевременная недостаточность яичников женщин репродуктивного возраста может определенное время оставаться скрытой. Маркером скрытой формы преждевременной недостаточности яичников является бесплодие неясной этиологии. Скрытая форма ПНЯ характеризуется нормальным менструальным циклом и нормальными уровнями гормонов гипофиза и яичников. У женщин репродуктивного возраста со сниженной фертильностью более тщательное обследование позволит выявить оккультную форму ПНЯ и провести превентивное лечение данной патологии. Своевременное лечение оккультной формы ПНЯ улучшит качество жизни женщин и повысит экономическую эффективность терапии, как в случаях желаний женщин продолжать репродуктивную функцию за счет повышения возможности зачатия путем суперовуляции, так и у женщин, не желающих иметь детей за счет профилактики последствий раннего старения организма [36].

Нами оценен овариальный резерв у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ. Для оценки овариального резерва мы определяли уровень гонадотропных и овариальных гормонов, проводили ультразвуковое исследование, включающее измерение размеров матки и яичников, подсчет антральных фолликулов и измерение их диаметра.

Среднее содержание гонадотропных гормонов представлено в таблице 3.5.

Таблица 3.5. - Средние значения половых и стероидных гормонов в сыворотке крови обследованных групп женщин

группа показатель	основная (n=70)	Сравнения (n=30)	t	p
ФСГ (мЕД/л)	40,5±3,4	35,1±4,2	0,99	p>0,05
ЛГ (мЕД/л)	28,4±2,6	21,3±3,1	1,75	p>0,05
Пролактин(м МЕ/л)	464±23,7	401,9±34,2	1,49	p>0,05
Прогестерон(нмоль/л)	14,8±1,6	23,5±2,8	2,69	P<0,05
Эстрадиол (нмоль/л)	4,2±1,2	5,2±0,4	0,71	p>0,05

Лабораторные изменения гонадотропных и яичниковых гормонов при преждевременной недостаточности яичников подобны изменениям, характерным при физиологической менопаузе. Согласно полученным нами данным, у женщин с ПНЯ отмечена тенденция повышения средних уровней ФСГ, ЛГ, пролактина, однако статистически значимых различий между соответствующими показателями в группе сравнения не установлено. Выявлено статистически значимое снижение ($P<0,05$) среднего уровня прогестерона в лютеиновой фазе цикла у женщин основной группы ($14,8\pm 1,6$ нмоль/л) по сравнению с соответствующим показателем в группе сравнения ($23,5\pm 2,8$ нмоль/л).

Среди женщин основной группы уровень ФСГ был выше лабораторной нормы у 4 (5,7%) женщин. Уровень ЛГ превышал лабораторные нормы у 6 (8,6%) женщин с ПНЯ. Уровень эстрадиола

определен ниже лабораторных норм у 22 (31,4%), уровень прогестерона – у 19(27,1%) женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ.

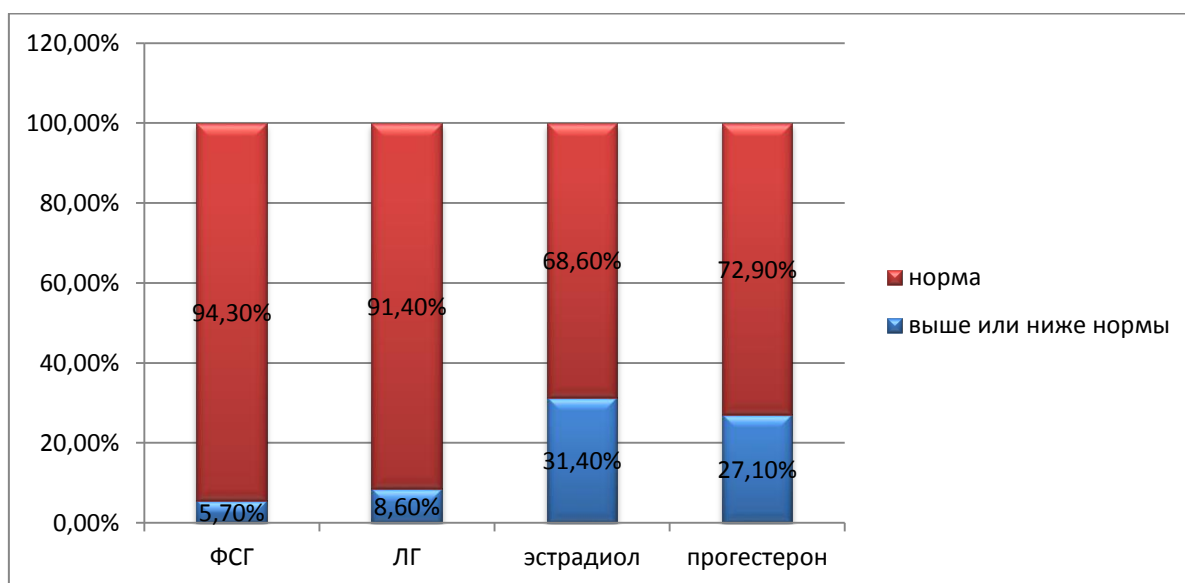


Рисунок 3.6. – Удельный вес женщин основной группы с уровнем гормонов, выше или ниже лабораторной нормы.

Как видно из рисунка 3.6., наиболее показательными для диагностики ПНЯ являются половые стероидные гормоны по сравнению с гонадотропными гормонами: эстрадиол был ниже норм лаборатории у каждой 3-й женщины, прогестерон – у каждой 5-й женщины с ПНЯ. ФСГ и ЛГ, отличающиеся от лабораторной нормы, определены лишь у 5,7% и 8,6% женщин с ПНЯ. По-видимому, ФСГ и эстрадиол в качестве маркеров овариального резерва реагируют гораздо позже – при биохимической и явной формах ПНЯ.

Из гормональных показателей, полезных для диагностики скрытой формы ПНЯ, определен АМГ, уровень которого снижается. По данным А.А. Найдукковой и соавт. (2017 г.), у женщин с ПНЯ в репродуктивном возрасте среднее, страдающих бесплодием, содержание АМГ составляет $0,75 \pm 0,51$ нг/мл.

Нами определен уровень АМГ у женщин с ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте. Среднее значение АМГ у женщин с ПНЯ в

позднем репродуктивном возрасте составило $0,97 \pm 0,03$ нг/мл, что соответствует снижению овариального резерва (норма 1,0 и более). Частота женщин с ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте с низкими показателями АМГ составила 60% (42 женщины). Из них очень низкий уровень АМГ диагностирован у 9 женщин, которые страдали бесплодием и диагноз был установлен еще в активном репродуктивном возрасте. (рисунок 3.7.)

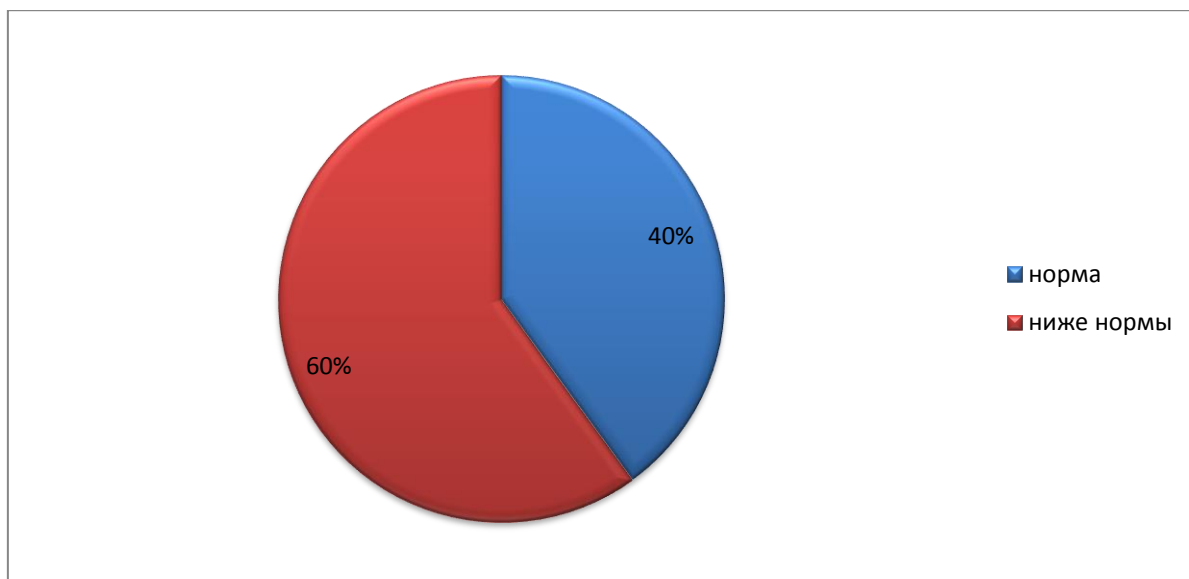


Рисунок 3.7. – Удельный вес женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ и сниженными показателями АМГ

Ультразвуковыми диагностическими критериями состояния овариального резерва являются количество антральных фолликулов на 3-й день менструального цикла, размеры матки и яичников [40, 50, 114, 122, 151].

Мы сочли целесообразным определить стандартные ультразвуковые параметры органов малого таза а именно матки и яичников у женщин позднего репродуктивного возраста с преждевременной недостаточность яичников, так как данные параметры являются показателем овариального резерва.

Таблица 3.6. – Ультразвуковые параметры матки и яичников у обследованных групп женщин

	Объем яичников (см³)	Длина матки (мм)	Ширина матки (мм)	Передне-задний (мм)
Основная группа (n=70)	8,4±2,3	53,2±1,5	38,2±1,7	44,2±1,5
Контрольная группа (n=30)	9,5±1,2	55,6±1,3	43,9±2,4	48,5±1,8
t	0,4	1,2	1,9	1,8
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Как видно из таблицы 3.6., статистически значимых различий между соответствующими параметрами матки и яичников, измеренными ультразвуковым методом, в группах обследованных женщин не выявлено, что свидетельствует о нецелесообразности использования данного метода исследования в качестве оценки овариального резерва у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ.

Результаты определения количества антральных фолликулов показали, что среднее количество антральных фолликулов женщин группы сравнения составило $7,3 \pm 1,9$, что не имело статистически значимых отличий по сравнению с основной группой – $6,2 \pm 0,4$ ($t=0,57$; $p>0,05$). Однако удельный вес женщин с количеством антральных фолликулов меньше количества, соответствующего нормальному овариальному резерву (5 и более в одном яичнике) составил 32,5% (13 женщин). (рисунок 3.8.)

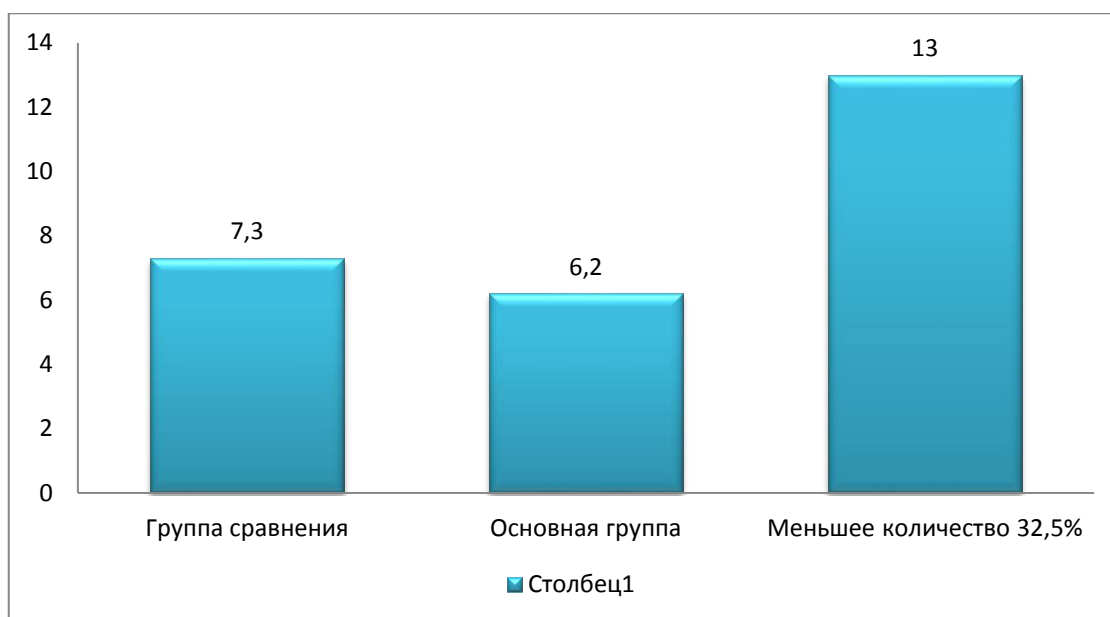


Рисунок 3.8. – Среднее количество антральных фолликулов в группах обследованных женщин

Таким образом, овариальный резерв женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ по данным наших исследований характеризуется снижением эстрадиола у каждой 3-й женщины, прогестерона – у каждой 5-й женщины, снижением антимюллера гормона в 60% случаев, уменьшением количества антральных фолликулов нормального диаметра у 32,5% женщин.(рисунок 3.9.)

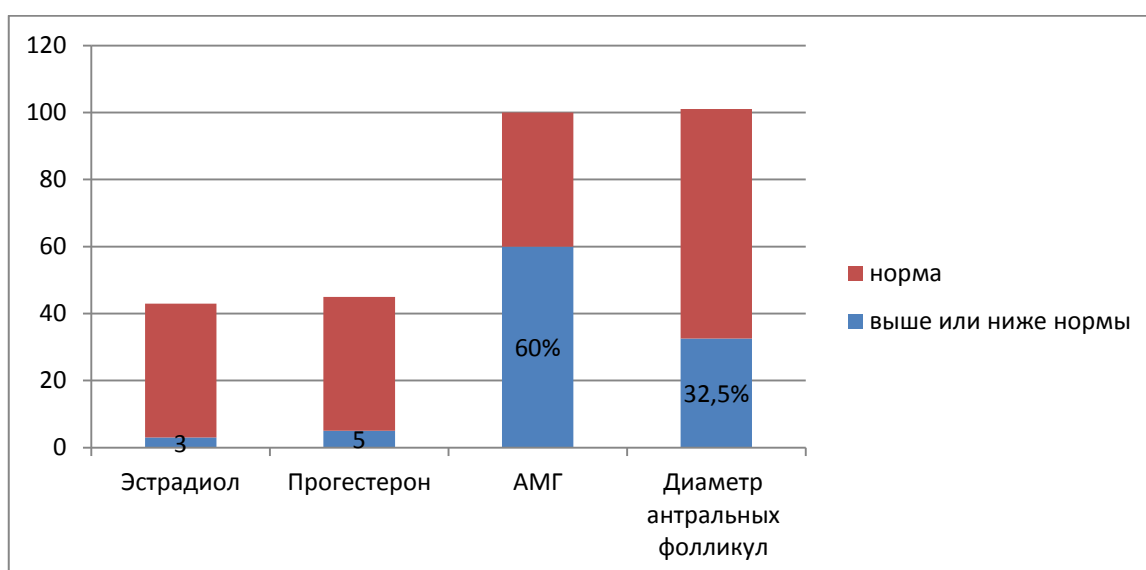


Рисунок 3.9. – Частота проявлений снижения овариального резерва у обследованных женщин с ПНЯ

Старение яичников имеет несколько стадий, каждая из которых отличается своими клиническими особенностями. Для каждой стадии старения яичников характерны свои клинические особенности (регулярный цикл, нерегулярный цикл, олигоменорея, аменорея, а также ановуляторные маточные кровотечения) и гормональные показатели менструального цикла (нормальные уровни гормонов, повышение уровней гонадотропных гормонов и снижение уровней эстрогенов). В связи с этим необходимо четко различать скрытую и явную ПНЯ. Важность принятия во внимание разных этапов преждевременного старения яичников определяется также тем, что превентивные меры целесообразно принимать на стадии оккультной формы данной патологии [93, 102, 137].

Результатами нашего исследования показано, что для диагностики ПНЯ на более ранних стадиях заболевания необходимо определять овариальный резерв и наиболее показательными параметрами оценки овариального резерва у подобных пациенток являются определение половых стероидных гормонов (эстрадиол на 3-й день менструального цикла), прогестерон (на 25- день менструального цикла), антимюллеров гормон (независимо от фазы менструального цикла), ультразвуковое исследование – количество антральных фолликулов нормального размера.

3.3. Результаты оценки минеральной плотности костной ткани у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ.

Нормальные значения МПК у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ диагностированы у 50 (71,4±5,4%), снижение МПК – у 20 (28,6±4,3%). Снижение МПК по Z-критерию, соответствующее остеопении в поясничном отделе позвоночника, выявлены в 8 (40±10,9%),

в проксимальном отделе бедра – в 4 ($20 \pm 8,9\%$), дистальном отделе предплечья – в 3 ($15 \pm 7,9\%$) случаях, сочетания различных отделов скелета в 5 ($25 \pm 9,7\%$) случаях (рис. 3.10).

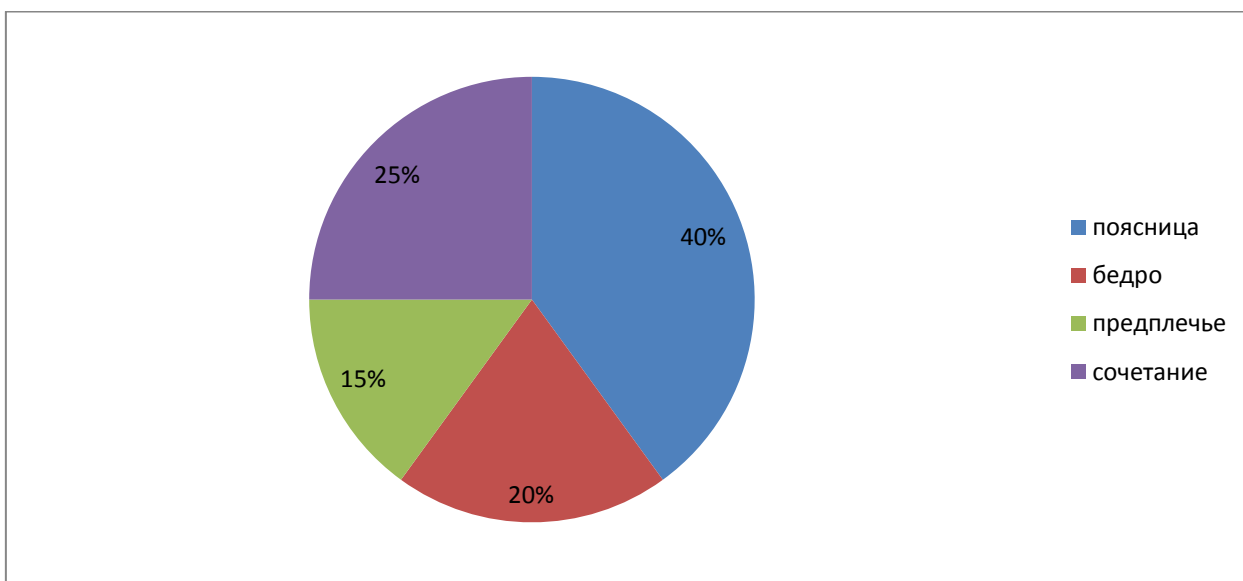


Рисунок 3.10. – Распределение снижения МПК в различных отделах скелета у женщин репродуктивного возраста с овариальной недостаточностью

Средние значения минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_4) у женщин репродуктивного возраста с ПНЯ ($1,03 \pm 0,01$ г/см²) достоверно ($t=3,1$, $p<0,001$) снижалась по сравнению с данными референсной базы женщин, жительниц Таджикистана данного возрастного периода ($1,16 \pm 0,02$ г/см²). В проксимальном отделе бедра ($0,99 \pm 0,03$ г/см²) и дистальном отделе предплечья ($0,61 \pm 0,01$ г/см²) отмечена тенденция к снижению средних значений минеральной плотности костной ткани по сравнению с данными референсной базы женщин, жительниц Таджикистана данного возрастного периода ($1,02 \pm 0,02$ г/см² и $0,60 \pm 0,01$ г/см²).

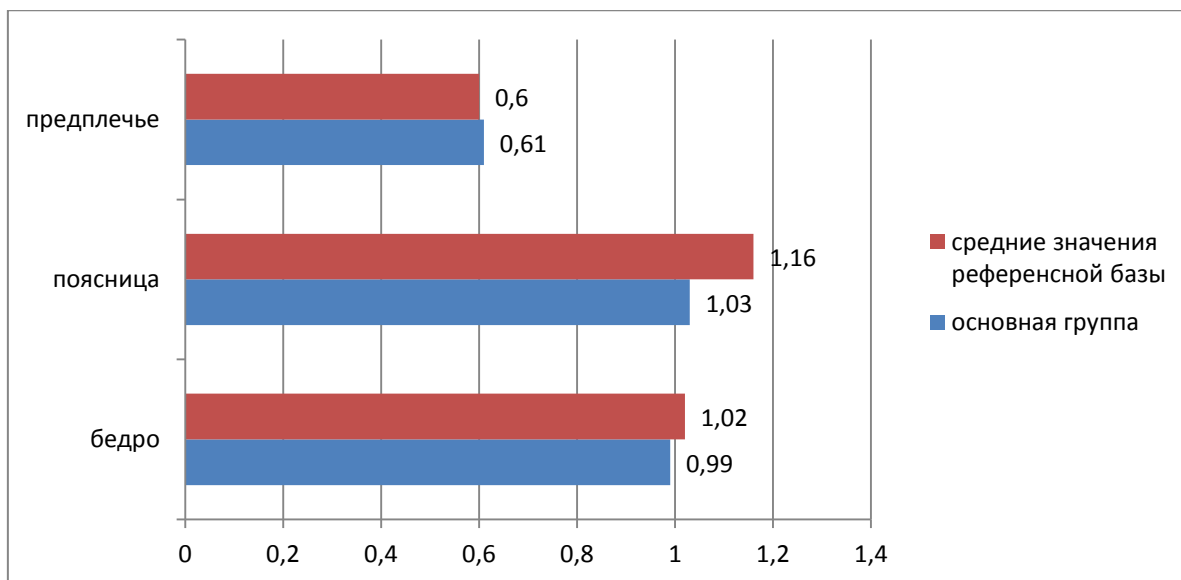


Рисунок 3.11 –Средние значения минеральной плотности костной ткани (г/см²) у женщин позднего репродуктивного возраста и референсной базы данных.

Средние значения Z-критерия в области поясницы у женщин основной группы ($-0,53 \pm 0,21$) статистически значимо ($p < 0,05$) снижались по сравнению с соответствующими показателями референсной базы данных ($0,34 \pm 0,24$). В других отделах скелета (проксимальный участок бедра $-0,28 \pm 0,13$ и дистальный участок предплечья $-0,32 \pm 0,12$) выявлена тенденция к снижению средних значений Z-критерия, однако статистически значимых различий не выявлено по сравнению с соответствующими показателями референсной базы данных ($0,55 \pm 0,16$ и $0,32 \pm 0,02$). (рисунок 3.11)

Оценка остеопенического синдрома по Z-критерию показала, что у всех здоровых женщин позднего репродуктивного возраста минеральная плотность костной ткани была нормальной. Поэтому для подсчета относительного риска развития остеопенического синдрома использован T-критерий. У 3 из 37 женщин позднего репродуктивного возраста с нормальной овариальной функцией по T-критерию выявлено снижение минеральной плотности костной ткани. У женщин позднего

репродуктивного возраста с ПНЯ из 70 человек снижение минеральной плотности костной ткани диагностировано у 20 человек. Абсолютный риск (EER) в основной группе составил 0,286, в группе сравнения – 0,081, разность рисков (RD) -0,205. Относительный риск (RR) развития остеопенического синдрома у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ составил 3,524 (DI от 1,120 до 11,087).(рисунок 3.12.)

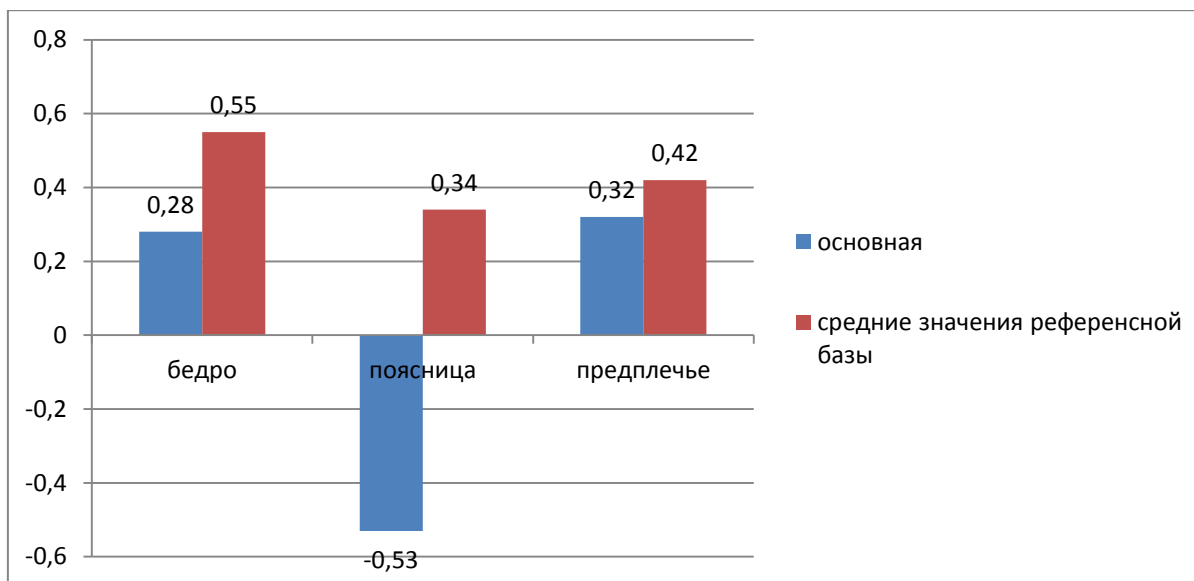


Рисунок 3.12 – Средние значения Z-критерия у женщин позднего репродуктивного возраста и референсной базы данных.

Среди женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ и со снижением МПК 13 ($65,0 \pm 10,7\%$) были в возрасте 41-45 лет, 7 ($35 \pm 10,7\%$) – в возрасте 38-40 лет. Частота пациенток с ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте среди женщин возрастной подгруппы 41-45 лет была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем среди женщин возрастной подгруппы 38-40 лет. Выявлена достоверная (коэффициент сопряженности Пирсона 0,287) корреляционная связь средней силы между частотой сниженной МПКТ и возрастом у женщин позднего репродуктивного периода с ПНЯ.

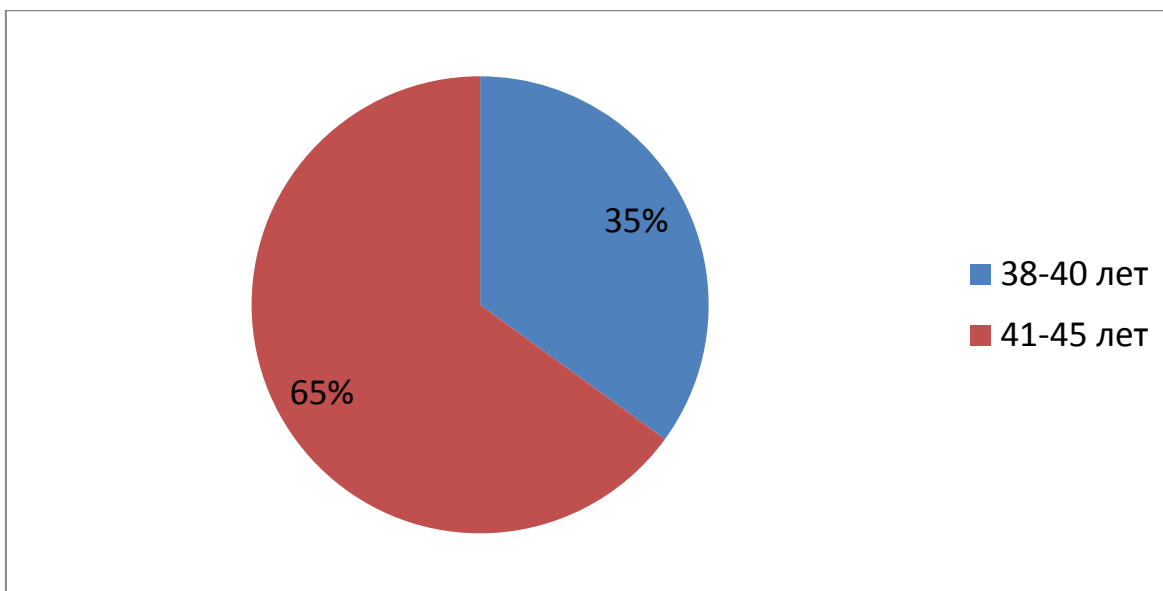


Рисунок 3.13. – Частота женщин со сниженной МПКТ и ПНЯ в различных возрастных подгруппах

Таким образом, результатами наших исследований показано, что почти у каждой третьей женщины позднего репродуктивного возраста с ПНЯ диагностируются нарушения минерализации костной ткани. При этом частота остеопенического синдрома зависит от возраста – у женщин в возрасте от 40 до 45 лет статистически значимо чаще диагностируются снижение минеральной плотности костной ткани, чем у женщин до 40 лет. Нами установлено статистически значимое снижение средних значений минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) у женщин репродуктивного возраста с ПНЯ по сравнению с данными референсной базы женщин, жительниц Таджикистана данного возрастного периода и тенденция к снижению данного показателя в области бедра и предплечья. Соответственно наиболее часто сниженная минеральная плотность костной ткани по Z-критерию выявляется в поясничном отделе позвоночника, реже – в проксимальном отделе бедренной кости и в дистальном отделе предплечья. Относительный риск развития остеопении у женщин

позднего репродуктивного возраста с ПНЯ составил 3,5. Полученные нами результаты подтверждают данные других исследователей о том, что в генезе нарушений минерализации костной ткани ключевую роль играют дефицит половых стероидных гормонов, что имеет место у женщин с ПНЯ. В связи с этим профилактика остеопороза у женщин с ПНЯ должна начинаться в позднем репродуктивном возрасте, независимо от состояния костной ткани, а в случаях ПНЯ в этой возрастной группе профилактикой остеопороза является лечение выявленной остеопении.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ПНЯ

В настоящей части исследования нами представлены результаты терапии обследованных женщин с преждевременной недостаточностью яичников в позднем репродуктивном возрасте. Принимая во внимание данные клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования и различия проявлений ПНЯ у женщин, подходы были индивидуальными.

Скрытая форма ПНЯ (менструальная функция нормальная, уровни гонадотропных и половых стероидных гормонов нормальные, клинических проявлений не выявляется) диагностирована у 8(11,5%), биохимическая стадия заболевания (при отсутствии клинических проявлений имеют место изменения лабораторных анализов гормонов – повышение гонадотропных и снижение половых стероидных гормонов в сыворотке крови) – у 11(15,7%), явная клиническая стадия (характеризуется наличием симптомов нарушения менструальной функции) – у 51(72,8%) обследованных женщин.(рисунок4.1.)

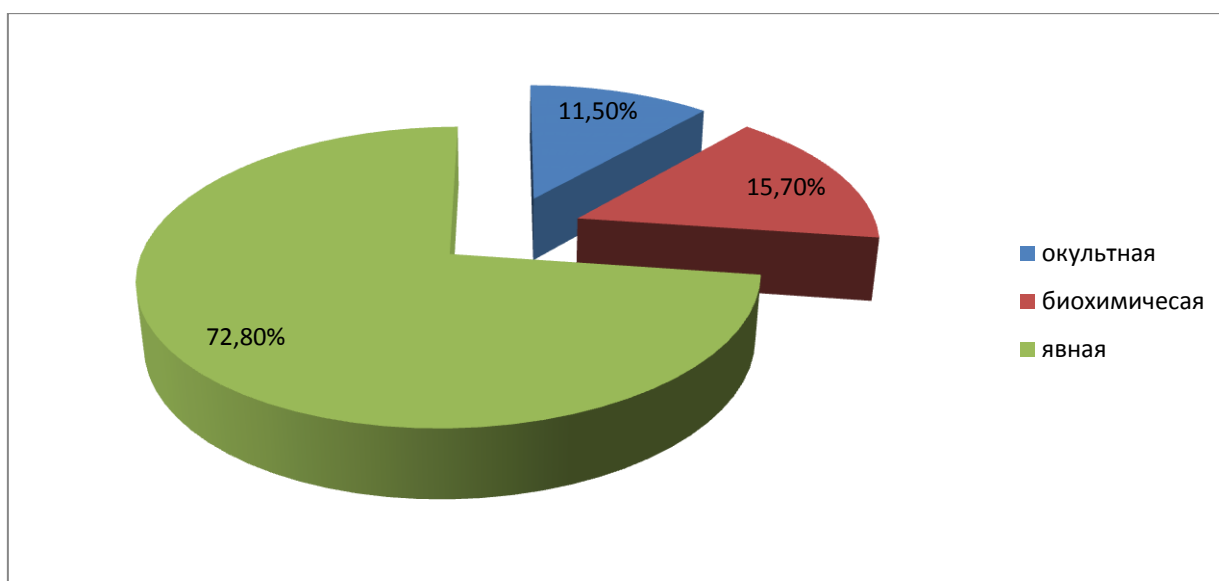


Рисунок 4.1. – Распределение женщин основной группы по стадиям заболевания

Все женщины были информированы и дали свое добровольное согласие для проведения обследования и лечения.

Средний возраст женщин со скрытой формой ПНЯ составил $39,0 \pm 0,8$ лет, женщин с биохимической формой заболевания – $39,3 \pm 0,9$, с явной формой заболевания – $39,5 \pm 0,4$ года. Статистически значимых различий среднего возраста между сравниваемыми подгруппами не установлено ($t=0.56$; $p=0.578379$), однако отмечена тенденция повышения данного показателя с увеличением возраста.

Оценка клинических и лабораторных показателей женщин произведена до начала и после окончания коррекции и лечения.

Учитывая, что среди обследованных женщин только 13(18,6%) женщин имели индекс массы тела соответствующий нормальному, у остальных 57(81,4%) женщин индекс массы тела соответствовал избыточной массе тела, мы сочли целесообразным изучить зависимость массы тела обследованных женщин от стадии ПНЯ.

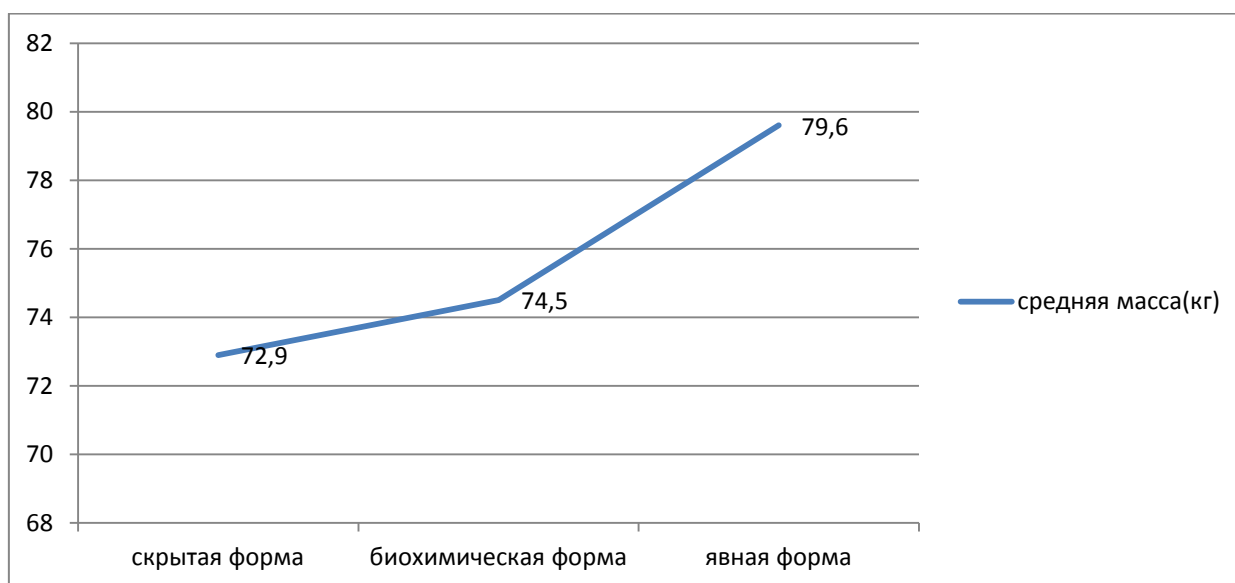


Рисунок 4.2.– Средняя масса тела в зависимости от формы ПНЯ

Средняя масса тела женщин со скрытой формой ПНЯ составила $72,9 \pm 2,7$ кг, у женщин с биохимической формой – $74,5 \pm 2,5$ кг, у женщин с явной – $79,6 \pm 1,3$ кг. Установлено статистически значимое ($t=2,24$; $p<0,05$)

между этими показателями при сравнении скрытой и явной форм заболевания. (рисунок 4.2.)

Средний индекс массы тела у женщин с явной ПНЯ составил $29,5 \pm 0,4$, что статистически значимо ($t = 2,05$; $p < 0,05$) превышало соответствующий показатель у женщин со скрытой формой ПНЯ ($27,1 \pm 1,1$). Не установлено статистически значимых различий ($t = 1,81$; $p > 0,05$) среднего значения ИМТ у женщин с явной ПНЯ ($29,5 \pm 0,4$) и женщин с биохимической стадией заболевания ($28,7 \pm 0,8$). (рисунок 4.3.)

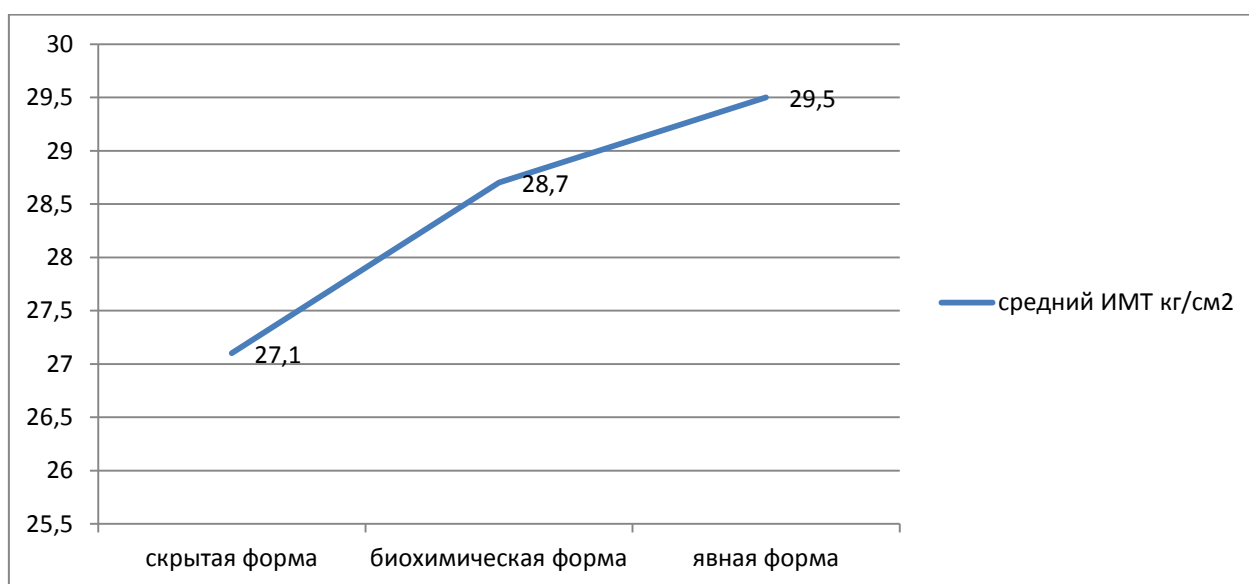


Рисунок 4.3.— Средний индекс массы тела в зависимости от формы ПНЯ

Статистически значимое повышение средней массы тела и среднего индекса массы тела женщин с явной ПНЯ по сравнению с соответствующим показателем у женщин со скрытой формой ПНЯ подтверждает усугубление обменных процессов с прогрессированием яичниковой недостаточности.

Изучение характера питания обследованных женщин показало, что все опрошенные не обращали должного внимания приему пищи, не соблюдался режим питания и преимущественное большинство (63 – 81,8%) пользовались пищей однообразной и богатой углеводами в легкоусвояемой форме.

В связи с этим всем женщинам проводилось консультирование по вопросам правильного питания, в основе которого лежит прием пищи малыми порциями, частое, разнообразное и с ограничением быстроусвояемых углеводов.

Комплексную терапию получили 41 женщина с ПНЯ. На сегодняшний день существует несколько подходов к выбору средств для коррекции системных нарушений у женщин с ПНЯ. Несомненный приоритет принадлежит заместительной гормональной терапии (ЗГТ), протективный эффект которой проявляется примерно через 6 месяцев от начала приема эстроген-гестагенных препаратов [11].

В нашем исследовании всем женщинам с ПНЯ, независимо от стадии заболевания, назначали гормональную терапию – эстроген-гестагенные КОК в циклическом режиме 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела (регулон) или 0,02 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела (новинет) по 1 табл. 1 раз в день в циклическом режиме (21 день прием, 7 дней – перерыв). Новинет назначали женщинам со скрытой и биохимической формами ПНЯ, регулон назначали женщинам с явной формой ПНЯ. Контроль терапии проводился через 6 месяцев. Обоснованием для назначения гормональной терапии независимо от показателей уровней гормонов в сыворотке крови явилось проведение не только терапии, но и профилактики климактерического синдрома, различных проявлений, включая заболевания сердечно-сосудистой системы и остеопороза. Результаты проведенного гормонального лечения оценивали у 38 женщин, так как 3 пациентки гормональное лечение начали, но прервали в течении первых 3-х месяцев.

Повышение артериального давления отмечено у 35 (50%), приливы – у 15 (21,4%), беспокойный сон – у 33 (47,1%), раздражительность – у 60 (85,7%), плаксивость – у 44 (62,9%), депрессия – у 5 (7,1%). При гипоестрогемии у женщин с преждевременным старением яичников развивается дисфункция сосудистого эндотелия, на фоне которой

развивается сердечно-сосудистая и метаболическая патологии в более молодом возрасте. Основной функцией эндотелия является поддержание гемостаза вследствие регулирования вазодилатации и вазоконстрикции, синтеза и ингибирования пролиферации, факторов фибринолиза и тромбоцитов, выработки про и противовоспалительных факторов. Самым значимым веществом, продуцируемым эндотелием, является оксид азота, который является также регулятором многих физиологических процессов. Выключение функции яичников приводит к дисфункции эндотелия. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти населения. У женщин частота данной патологии возрастает после наступления менопаузы, что связывают со снижением антиатерогенного и кардиопротективного действия эстрогенов. Доказано, что риск развития инфаркта миокарда выше у женщин с наступившей менопаузой в возрасте моложе 45 лет по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступает в возрасте старше 50 лет.

Учитывая механизмы формирования артериальной гипертензии (АГ) у женщин с ПНЯ, мы посчитали целесообразным проведение исследования по оценке клинической эффективности препаратов с ангиопротективным, антиагрегантным и антиишемическим действием у женщин с ПНЯ. Пациенткам с нейро-вегетативными проявлениями ПНЯ (41 пациентка) помимо гормональной заместительной терапии назначали дипиридамола в качестве ангиопротективного и антиагрегантного препарата по 25 мгх3 раза в день 3 месяца.

После проведенной терапии отмечалось статистически значимое снижение частоты встречаемости повышения А/Д, головных болей, потливости и утомляемости. (таблица 4.2.). Применение гормональной заместительной терапии способствовало нормализации гормонального фона у женщин – повышался уровень эстрогенов, которые обладают протективным эффектом для многих органов, в частности для сердечно-сосудистой и нервной системы. При гипоестрогемии у женщин с

преждевременным старением яичников развивается дисфункция сосудистого эндотелия.

Таким образом препарат Дипиридабол, обладающий ангиопротективным, антиагрегантным, иммуномоделирующим эффектом, дополняет протективный эффект для сердечно-сосудистой системы. Основной функцией эндотелия является поддержание гемостаза вследствие регулирования вазодилатации и вазоконстрикции, синтеза и ингибирования пролиферации, факторов фибринолиза и тромбоцитов, выработки про и противовоспалительных факторов.

С целью профилактики остеопороза и лечения остеопении назначался кальций 1000 мг в сутки и витамин D 400 МЕ (кальций-Д3 Никомед по 1 табл. 1 раз в день) в течение минимально 6 месяцев. В предыдущих исследованиях показано, что гормональная терапия ПНЯ в сочетании с препаратами кальция и витамина Д3 способствует приросту костной массы (Камилова М.Я., 2011).

Средние значения половых стероидных гормонов в сыворотке крови обследованных женщин до начала лечения и после 6 месяцев проведенной терапии представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. - Средние значения половых и стероидных гормонов в сыворотке крови женщин с ПНЯ до и после лечения

Время исследования показатель	до лечения (n=41)	Через 6 месяцев после лечения (n=38)
ФСГ (мЕД/л)	26,3±1,7	23,9±3,9
ЛГ (мЕД/л)	37,6±2,2	29,9±4,2
Пролактин(мМЕ/л)	464±23,7	698,6±18,4
Прогестерон(нмоль/л)	14,8±1,6	15,5±0,9

Эстрадиол (пмоль/л)	101±9,8	109,2±10,1
Тестостерон (нмоль/л)	2,57±0,12	2,5±0,3
Кортизол(нмоль/л)	345±12,5	363,1±4,6
Т 3(нмоль/л)	5,1±0,2	5,2±0,03
Т4 (нмоль/л)	19,1±1,6	17,5±0,08
ТТГ(мЕД/л)	3,5±0,7	3,2±0,4

Как видно из представленных данных, до начала терапии отмечается тенденция повышения средних уровней гонадотропных гормонов и снижение половых стероидных гормонов. Через 6 месяцев проведенной терапии отмечается повышение половых стероидных гормонов и снижение средних уровней гонадотропных гормонов.

Таблица 4.2. – Частота встречаемости нейро-вегетативных и психо-эмоциональных проявлений до и после лечения

Клинические проявления	До лечения (п=41)	Через 6 месяцев после лечения (п=38)	Хи-квадрат с поправкой Йейтса	P
Повышение А/Д	26/41 (64%)	8/26 (30,8%)	5,541	<0,05
Головные боли	34/41(82%)	13/34 (38,2%)	14,015	<0,001
Потливость	30/41 (73%)	4/30 (13,3%)	22,516	<0,05
Отечность	11/41 (26%)	1/11 (9,1%)	0,700	>0,05
Приливы жара	22/41 (54%)	6/22(27,3%)	3,039	>0,05
Нарушения сна	18/41 (45%)	3/18(16,7%)	2,947	>0,05
утомляемость	32/41 (78%)	7/32(21,9%)	20,590	<0,05
Лабильное настроение	28/41 (68,3%)	2/8 (25%)	0,016	>0,05

В нашем исследовании показана клиническая эффективность терапии ПНЯ, включающей ЗГТ в сочетании с препаратом, улучшающим микроциркуляцию и устраняющим развитие гипоксии тканей. Частота пациенток с клиническими проявлениями нейро-вегетативного синдрома, такими как повышение артериального давления, утомляемость, головные боли, потливость статистически значимо снижалась, что доказывает необходимость дополнительного назначения в составе комплексной терапии ПНЯ ангиопротективных препаратов в случаях нарушений микроциркуляции.

После проведенной терапии отмечалось статистически значимое снижение частоты встречаемости повышения А/Д, головных болей, потливости и утомляемости (таблица 4.2). Применение гормональной заместительной терапии способствовало нормализации гормонального фона у женщин – повышался уровень эстрогенов, которые обладают протективным эффектом для многих органов, в частности для сердечно-сосудистой и нервной системы.

Результаты денситометрического исследования до и после проведенной терапии представлены в таблицах 4.3 -4.5.

Таблица 4.3. –Средние значения минеральной плотности костной ткани и Z-критерия в проксимальном отделе бедра до и после проведенной терапии

Отдел показатель	Проксимальный отдел бедра			
	До лечения (n=70)	После лечения (n=38)	t	P
МПКТ г/см ²	0,99±0,03	1,01±0,02	0,6	>0,05
Z-критерий	0,28±0,13	0,29±0,03	0,1	>0,05

Статистически значимых различий средних показателей МПКТ в проксимальном отделе бедра до ($0,99 \pm 0,03$ г/см²) и после ($1,01 \pm 0,02$ г/см²) проведенной терапии не установлено, но отмечается тенденция повышения данного показателя (табл.4.3.). Средний прирост МПКТ в проксимальном отделе бедра составил $2,03 \pm 0,36\%$. Средние значения Z-критерия до ($0,28 \pm 0,13$) и после ($0,29 \pm 0,03$) проведенной терапии также статистически значимо не отличались, прослеживалась лишь тенденция. Средний прирост Z-критерия в результате проведенного лечения составил $1,9 \pm 0,76$.

Таблица 4.4. – Средние значения минеральной плотности костной ткани и Z-критерия в поясничном отделе позвоночника до и после проведенной терапии

Отдел показатель	Поясничный отдел позвоночника			
	До лечения (n=70)	После лечения(n=38)	t	P
МПКТ г/см ²	$1,03 \pm 0,01$	$1,06 \pm 0,03$	0,9	>0,05
Z-критерий	$-0,53 \pm 0,21$	$-0,52 \pm 0,02$	0,2	>0,05

В поясничном отделе позвоночника средняя МПКТ и среднее значение Z-критерия до лечения ($1,03 \pm 0,01$ г/см²; $-0,53 \pm 0,21$) и после лечения ($1,06 \pm 0,03$; $-0,52 \pm 0,02$) также статистически значимо не отличались, однако тенденцию к повышению данных показателей

подтверждает средний прирост МПКТ ($2,9 \pm 0,09\%$ и $1,5 \pm 0,04\%$). (таблица 4.4.)

Таблица 4.5.–Средние значения минеральной плотности костной ткани и Z-критерия в дистальном отделе предплечья до и после проведенной терапии

Отдел показатель	Дистальный отдел предплечья			
	До лечения(п=70)	После лечения (38)	t	P
МПКТ г/см ²	0,61±0,01	0,62±0,01	0,7	>0,05
Z-критерий	0,32±0,12	0,32±0,04	0	>0,05

Дистальный отдел предплечья у обследованных женщин с ПНЯ характеризовался наименьшими изменениями средних значений МПКТ и Z-критерия в результате проведенной терапии ($0,61 \pm 0,01$ г/см² и $0,62 \pm 0,01$; $0,32 \pm 0,12$ и $0,32 \pm 0,04$). Соответственно средний прирост минеральной плотности костной ткани и Z-критерия составил $1,5 \pm 0,2$ и $1,3 \pm 0,2$.

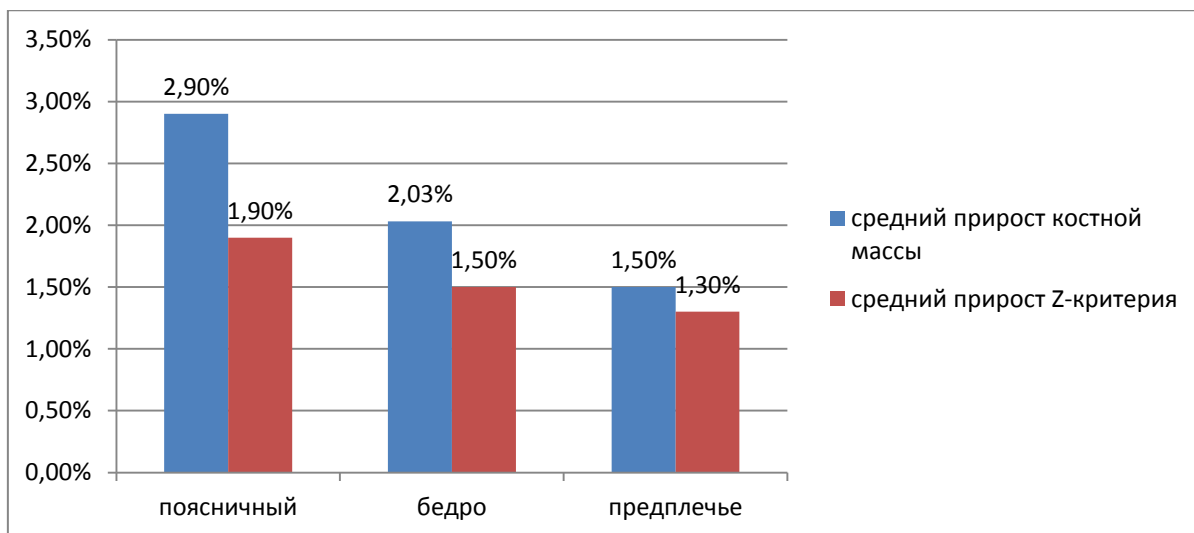


Рисунок 4.4. – Средний прирост костной массы и Z-критерия в различных отделах скелета в результате проведенной терапии.

У женщин позднего репродуктивного возраста и преждевременной недостаточности яичников, гормональная терапия в сочетании с препаратами кальция и витамином Д в течении 6 месяцев увеличивает костную массу, что подтверждается полученными нами данными о среднем приросте костной массы (рисунок 4.5.).

Наиболее выраженный прирост костной массы установлен в поясничном отделе позвоночника ($2,9 \pm 0,09\%$), что статистически значимо ($t=3,12$, $p<0,05$; $t=6,38$, $p<0,001$) превышало соответствующий показатель в проксимальном отделе бедра ($2,03 \pm 0,36\%$) и в дистальном отделе предплечья ($1,5 \pm 0,2\%$). Отсутствие статистически значимых различий средних показателей МПКТ и Z-критерия свидетельствуют о необходимости более длительного лечения ПНЯ, что будет способствовать профилактике остеопороза в более позднем возрастном периоде.

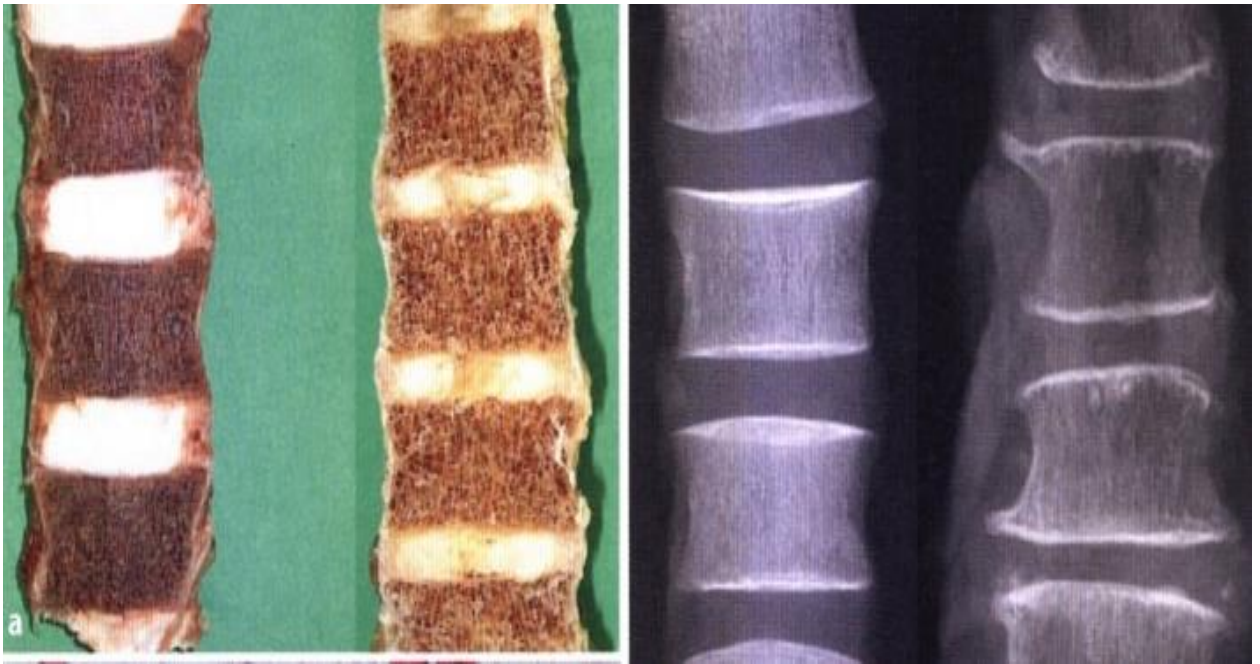
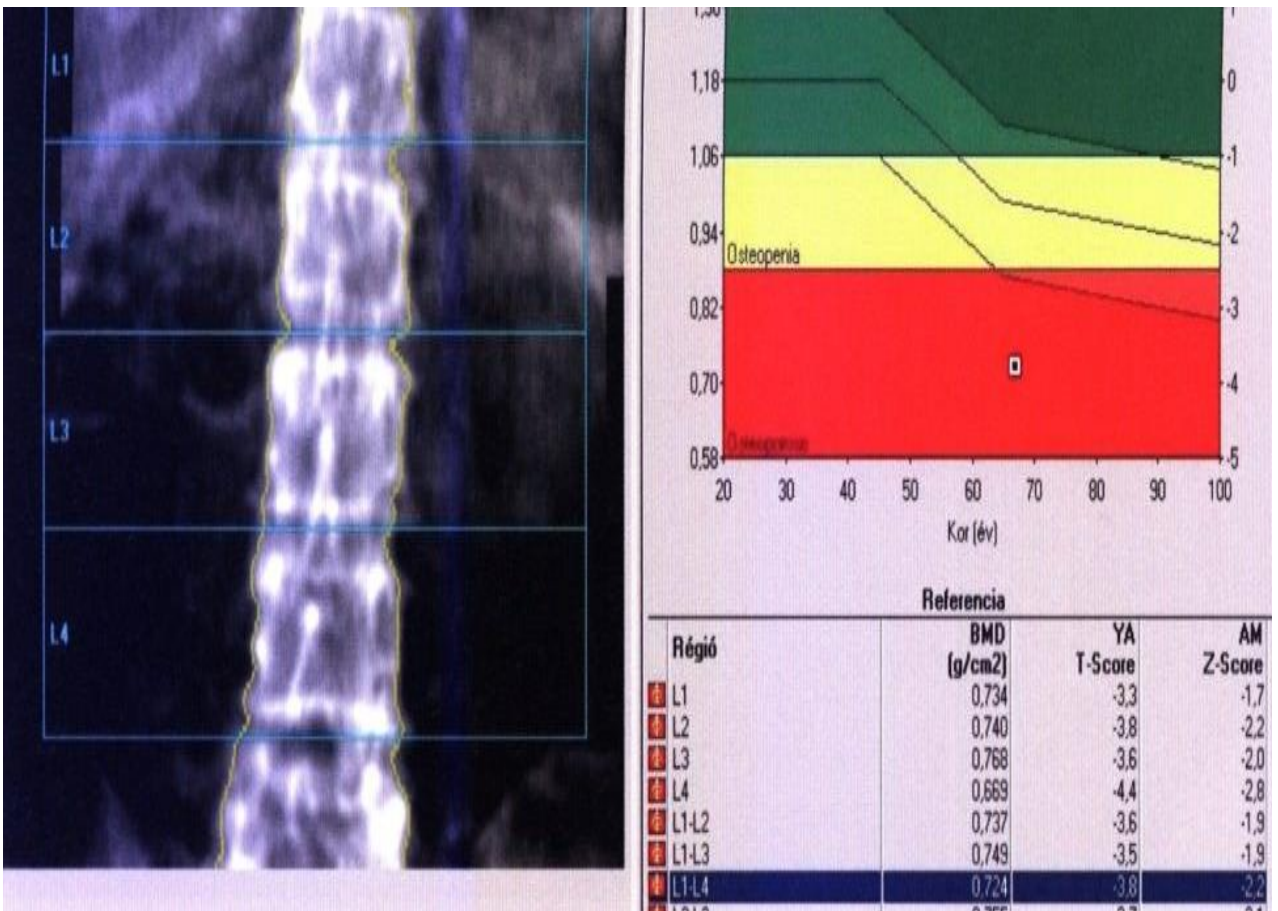


Рисунок 4.5. Остеопения. Картина денситометрии больной К. до лечения



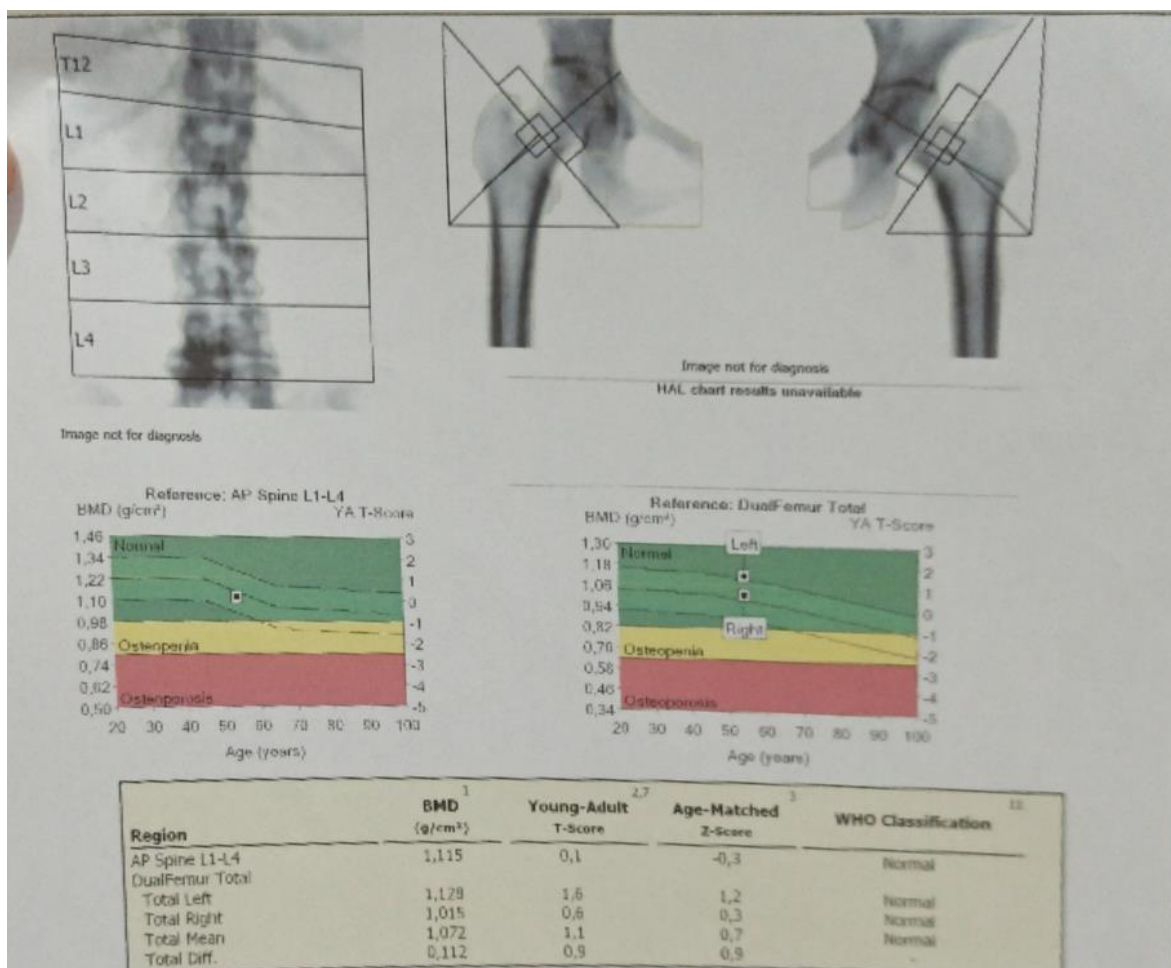


Рисунок 4.6. Картина денситометрии у больной К, после лечения.

Таким образом, результаты комплексного подхода терапии ПНЯ у женщин в позднем репродуктивном возрасте показали клиническую эффективность предложенных нами оптимизированных алгоритмов, которые также предусматривали и дифференцированный подход в зависимости от стадии заболевания и наличия нейро-вегетативных проявлений заболевания. (рисунок 4.6).

4.1. Алгоритмы диагностики и терапии ПНЯ женщин позднего репродуктивного возраста

Результаты терапии, безусловно, зависят также от начала лечения на ранних стадиях заболевания – при скрытых формах, что определяет

важность ранней диагностики заболевания. Для своевременного выявления женщин с ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте необходимо учитывать факторы риска данной патологии.

Согласно результатам проведенного нами исследования (глава 3.1.), наиболее часто ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте развивалась у женщин с йоддефицитными состояниями, избыточной массой тела, наличием гинекологической патологии в анамнезе (наиболее часто – поликистоз яичников, эндометриты и бесплодие), наличием привычного невынашивания и потерь беременности. Женщин, относящихся к группам риска по развитию ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте, необходимо спрашивать о ее фертильности (наступает ли беременность при регулярной половой жизни без использования методов контрацепции). Отсутствие беременностей у женщин в позднем репродуктивном возрасте при регулярной половой жизни без использования методов контрацепции свидетельствует о снижении овариального резерва (скрытая форма ПНЯ) либо какой-то патологии, приводящей к бесплодию.

Дальнейшими шагами в диагностике ПНЯ является клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Клиническое обследование включает также тщательный сбор анамнеза, оценку индекса массы тела и оценку щитовидной железы (пальпация щитовидной железы), и при необходимости – ультразвуковое исследование и консультация эндокринолога.

При обследовании женщин с подозрением на ПНЯ необходимо оценить проявления климактерического синдрома с использованием индекса Купермана в модификации Уваровой. Индекс Купермана-Уваровой представляет собой опросник с 30 вопросами, на каждый из которых предложено 4 варианта ответов, каждый из которых имеет определенный балл. В конце опроса баллы суммируются, полученные цифры при помощи доктора позволяют оценить менопаузальный индекс

женщины. Индекс Купермана-Уваровой позволяет выявить вегетативные, метаболические и психо-эмоциональные изменения самочувствия женщины в пременопаузальный и менопаузальный периоды. Необходимо произвести измерение артериального давления, и при высоких цифрах А/Д – консультацию кардиолога.

Из лабораторных методов обследования согласно результатам наших исследований необходимо назначать кровь на гонадотропные и половые стероидные гормоны. Из гонадотропных гормонов необходимо определить ФСГ на 3-й день менструального цикла, ЛГ – на 25-й день менструального цикла. Учитывая частое сочетание йоддефицитных состояний с ПНЯ, женщинам с подозрением на ПНЯ необходимо назначать тиреотропный гормон, Т3 и Т4. Из половых стероидных гормонов показано определять уровень эстрадиола на 3-й день менструального цикла и прогестерона на 25-день менструального цикла. Уровень рекомендуемых гормонов и оценка их соотношения позволяют более точно оценивать овариальный резерв.

Для оценки овариального резерва также проводят ультразвуковое исследование – определение количества и диаметр антральных фолликулов, при количестве которых менее 5 и уменьшении их диаметра можно предполагать ПНЯ. Подтверждением снижения овариального резерва является определение антимюллерова гормона, при уровне его менее 1 нг/мл.

Учитывая, что по результатам нашего исследования остеопенический синдром выявлен в 28% случаев мы рекомендуем провести двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию. В то же время данное обследование должно проводиться по добровольному согласию женщины, так как лечение ПНЯ, включающее гормональную терапию и препараты кальция проводится всем женщинам позднего репродуктивного возраста, независимо от уровня МПКТ. Для женщин с

нормальными показателями МПКТ данная терапия является профилактикой остеопороза в более поздние возрастные периоды.

Женщинам с остеопеническим синдромом назначается кровь на уровень кальция для подбора препаратов кальция в сочетании с витамином Д.

Таблица 4.6. - Этапы диагностики ПНЯ у женщин позднего репродуктивного возраста

Этапы обследования	Цель
<p>I Отбор женщин с факторами риска ПНЯ: Йоддефицитные состояния, избыточная масса тела, гинекологическая патологии в анамнезе (поликистоз, эндометриты и бесплодие), привычное невынашивания и потери беременности в анамнезе - Выяснить фертильность (наступает ли беременность при регулярной половой жизни без использования методов контрацепции).</p>	<p>Беременность не наступает при регулярной половой жизни без использования методов контрацепции – скрытую форму ПНЯ перейти на следующий этап</p>
<p>II Клиническое обследование включает также тщательный сбор анамнеза, оценку индекса массы тела и оценку щитовидной железы (пальпация щитовидной железы), и при необходимости – ультразвуковое исследование и</p>	<p>Выявление женщин с избыточной массой тела или ожирением Выявление заболеваний щитовидной железы - Перейти на следующий этап</p>

консультация эндокринолога.	
III Оценка проявлений климактерического синдрома	Выявление ССЗ, связанных с гипоэстрогемией -Перейти на IV этап
IV Биохимическое обследование уровень гонадотропных и половых стероидных гормонов (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон)	Выявление биохимической стадии заболевания –перейти на V этап
V Анализ крови на АМГ	Выявление состояния овариального резерва– перейти на следующий этап
VI Ультразвуковое обследование – количество антральных фолликулов и их диаметр	Выявление состояния овариального резерва– перейти на следующий этап
VII. Денситометрия	Выявление нарушений минерализации костной ткани
Диагноз	ПНЯ (указать форму). Нарушения менструального цикла по типу (олигоменорея, аменорея). Установленная ССЗ Установленное заболевание щитовидной железы Установленное ожирение или избыточная масса тела. Установленная степень снижения костной массы.

После установленного диагноза необходимо начинать комплексную терапию, учитывая дифференцированные подходы.

Таблица 4.7. – Лечение женщин с ПНЯ

Симптомы	Лечение
Избыточная масса тела	Коррекция веса - Консультирование по вопросам правильного питания и физической нагрузке
Йоддефицитные заболевания	Консультация эндокринолога
Нейро-вегетативные проявления	Консультация кардиолога и ангиопротективный препарат дипиридамола (согласовано с кардиологом)
- Нормальные показатели гормонов -Нарушение соотношений гонадотропных и половых стероидных гормонов - Нарушения менструального цикла по типу олигменореи или аменореи Перед назначением гормональной заместительной терапии проводить кольпоскопическое, цитологическое и маммографическое исследования.	эстроген-гестагенные КОК в циклическом режиме 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела (регулон) или 0,02 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела (новинет) по 1 табл. 1 раз в день в циклическом режиме (21 день прием, 7 дней – перерыв). Новинет назначали женщинам со скрытой и биохимической формами ПНЯ, регулон назначали женщинам с явной формой ПНЯ.
Остеопения	ГЗТ (в зависимости от стадии ПНЯ) + 1000 мг кальция и 400 МЕ

Нормальная МПКТ	витамина D (кальций ДЗ никомед) ГЗТ
-----------------	--

Как видно из таблицы, ЗГТ, имеющая цели не только нормализации уровней гормонов, но и профилактики климактерического синдрома (вегето-сосудистые проявления и метаболические проявления, включая остеопороз) в более поздние возрастные периоды, показана женщинам с любыми формами ПНЯ, независимо от стадии заболевания и уровня гормонов гипофиза и яичников. Лечение длительное, контроль терапии каждые 6 месяцев.

Таким образом, своевременная диагностика доклинических форм ПНЯ позволит своевременно проводить комплексное ведение женщин репродуктивного возраста с этой патологией. Данные подходы будут способствовать оздоровлению женщин в репродуктивном возрасте и способствовать профилактике последствий овариальной недостаточности в репродуктивном, перименопаузальном и постменопаузальном периодах жизни женщин, что обеспечит качество помощи женщинам различных возрастных групп.

Обсуждение полученных результатов

Преждевременное снижение выработки гормонов яичниками может быть связано с различными причинами. В активном репродуктивном возрасте симптомы, связанные со снижением выработки гормонов яичников, и отсутствие беременностей при регулярной половой жизни и в случае неприменения контрацептивных средств незамедлительно вызывают озабоченность женщин, их семей и, как правило, такие пациентки своевременно обращаются за медицинской помощью.

В позднем репродуктивном возрасте преждевременная недостаточность яичников, проявляющаяся снижением фертильности, может вызывать беспокойство у женщин, если они желают продолжать или реализовать репродуктивную функцию. Большая часть женщин позднего репродуктивного возраста обращаются к врачам за медицинской помощью уже в явной стадии, когда появляются клинические проявления ПНЯ, такие как аменорея, проявления сердечно-сосудистой патологии, связанной с недостатком эстрогенов.

Основное направление программ в Республике Таджикистан на сегодняшний день - повышение качества помощи женщинам различных возрастных групп. Удельный вес гинекологической патологии в структуре заболеваний женщин в позднем репродуктивном возрасте характеризуется ростом ее частоты. Изучение особенностей течения гинекологических заболеваний в современных условиях, углубление научных представлений о механизмах патогенеза патологии репродуктивной системы женщин, внедрение инновационных технологий позволит оздоровить женщин всех возрастных групп [М.Я. Камилова, 2016; Н.Ф. Салим-зода, 2016].

ПНЯ, является одной из причин бесплодия и женщины, планирующие беременность и роды в позднем репродуктивном возрасте, сталкиваются с препятствиями наступления беременности. Данный факт

определяет социально-клиническую значимость данной проблемы у женщин в позднем репродуктивном возрасте [Д. Серфати, 2016; 78. Baber R., 2016; Webber, L., et al., 2016].

Другие проявления ПНЯ у женщин в позднем репродуктивном возрасте связаны со снижением протективного действия эстрогенов на ряд органов и систем органов, уровень которых снижается при гипофункции яичников, характерном симптоме данной патологии [Pellegrini, V.A., 2020].

До настоящего времени недостаточно изучены вопросы факторов риска развития ПНЯ у женщин позднего репродуктивного возраста, клинико-социальной характеристике женщин позднего репродуктивного возраста с ранними проявлениями перименопаузальных расстройств.

Недостаточно изучены вопросы влияния данной патологии на минеральную плотность костной ткани с учетом региональных особенностей Таджикистана. Требуют дальнейшего изучения вопросы необходимости применения ангиопротективных препаратов на сосудистые проявления преждевременного старения яичников в позднем репродуктивном возрасте и профилактики выраженных проявлений менопаузального синдрома у таких пациенток в перименопаузальном возрасте. Требуют оптимизации алгоритмы профилактики нейро-вегетативных, метаболических и психо-эмоциональных проявлений менопаузального синдрома, которую целесообразно начинать уже в позднем репродуктивном возрасте. Особого внимания в этом плане заслуживают женщины с ПНЯ (Кузнецова, И.В., 2016).

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования явилось оптимизация ведения женщин в позднем репродуктивном возрасте с преждевременной недостаточностью яичников. Для достижения поставленной цели определены задачи исследования:

1. Изучить клинико-социальную характеристику женщин позднего репродуктивного возраста с ранними проявлениями перименопаузальных расстройств.
2. Изучить факторы риска развития раннего климактерического синдрома.
3. Оценить состояние минерализации костной ткани женщин позднего репродуктивного возраста с ранними проявлениями перименопаузальных расстройств.
4. Изучить влияние применения КОК в позднем репродуктивном возрасте на проявление перименопаузальных расстройств и состояние костной ткани.
5. Изучить влияние применения ангиопротективного препарата дипиридамола на сосудистые проявления преждевременного старения яичников.

Выполнение поставленных задач предполагало обследование женщин в позднем репродуктивном возрасте (всего 100 женщин), среди которых 70 – женщины с ранними проявлениями перименопаузальных расстройств (основная группа) и 30 женщин без проявлений перименопаузальных расстройств (группа сравнения).

Для обеспечения чистоты исследования предусмотрены критерии включения и исключения из групп обследованных женщин. Критериями включения в основную группу женщин были: поздний репродуктивный возраст (38- 45 лет), латентная стадия, биохимическая и явная стадия заболевания. Критериями исключения из основной группы явилась ПНЯ, развившаяся в более ранние возрастные периоды жизни женщин (пубертатный, активный репродуктивный возраст). Критериями включения в группу сравнения явились поздний репродуктивный возраст, сохраненная фертильность, нормальный показатель уровня антимюллера гормона, нормальные для данной возрастной группы показатели гонадотропных и половых стероидных гормонов в сыворотке

крови или в моче, отсутствие симптомов нарушения менструальной функции, овуляторные менструальные циклы. Критериями исключения из группы сравнения явилась любая гинекологическая патология.

Дизайн исследования, использованный в настоящем исследовании – проспективное исследование. Наблюдение за женщинами с преждевременной яичниковой недостаточностью продолжалось в течение 2-х лет.

Набор материала произведен благодаря использованию таких методов исследования, как сбор анамнеза, общеклиническое исследование, гинекологическое исследование, оценка менопаузального индекса, ультразвуковая оценка размеров матки, объема яичников, определение количества и диаметра антральных фолликулов, лабораторные методы определения уровней гонадотропных и яичниковых гормонов, антимюллерового гормона, рентгенологический метод определения минеральной плотности костной ткани. Полученные данные статистически обработаны с использованием параметрических и непараметрических методов статистики.

Изучение клинико-социальной характеристики женщин позднего репродуктивного возраста с ранними проявлениями перименопаузальных расстройств показало, что средний возраст обследованных женщин основной группы составил $38,6 \pm 0,3$ года контрольной группы – $36,2 \pm 0,4$ года, что не имело статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Распределение обследованных женщин по месту жительства показало примерно одинаковый удельный вес жительниц города и села как в основной группе женщин, так и в группе сравнения.

Однако, работающих женщин в основной группе было в 3 раза меньше, чем домохозяек, в то время как в группе сравнения работающие женщины и домохозяйки встречались примерно с одинаковой частотой,

что определяет социальный статус женщин фактором риска ПНЯ среди женщин позднего репродуктивного возраста.

Анализ частоты сопутствующей соматической патологии в изученных группах женщин показал, что статистически значимое повышалась частота хронического пиелонефрита и йоддефицитных состояний у женщин с ПНЯ по сравнению с соответствующими показателями женщин без ПНЯ. Обнаружена сильная корреляционная связь между перенесенным хроническим пиелонефритом и ПНЯ, а также относительно сильная корреляционная связь между йоддефицитными состояниями и ПНЯ (коэффициент Пирсона 0,626 и 0,421).

Анализ репродуктивного анамнеза женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ показал, что женщины, не имевшие в анамнезе беременностей, составили относительный вклад 15,7% в общее число женщин с изучаемой патологией.

Каждая 3-я женщина с ПНЯ не имела родов в анамнезе, 34,3% женщин с ПНЯ в анамнезе отметили 1 роды. Среди нерожавших женщин 50% страдали бесплодием и 32,8% – привычным невынашиванием. Каждая 5-я женщины имели в анамнезе 1 беременность, закончившуюся самопроизвольным абортom. Выявлена сильная корреляционная зависимость между самопроизвольными абортами в анамнезе и ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте (нормированный коэффициент Пирсона=0,459). Установлено статистически значимое повышение частоты выкидышей в анамнезе у женщин основной группы по сравнению с соответствующим показателем в группе сравнения. Приведенная статистика позволяет утверждать, что, неблагоприятный репродуктивный анамнез влияет на развитие ПНЯ.

2/3 женщин основной группы указали на нерегулярные менструации, что определило статистически значимое различие по данной характеристике менструального цикла между женщинами основной группы и группы сравнения.

Длительность времени нарушений менструального цикла от начала до момента обращения за медицинской помощью у женщин основной группы была различной. 39,2% женщин с ПНЯ обратились за медицинской помощью, когда длительность нарушений менструального цикла составила 2 года и более, что свидетельствует об отсутствии информации у женщин об оптимальном возрасте перименопаузы.

Все женщины с ПНЯ отметили в анамнезе наличие перенесенной гинекологической патологии: эндометриты перенесли 74,3%, поликистоз яичников - 25,7% пациенток. Указанные гинекологические заболевания, по- видимому, могут способствовать преждевременному старению яичников. Идентификация факторов риска ПНЯ, и управление ими способствует профилактике ПНЯ [1].

Полученные нами данные подтверждают результаты исследований В.Е.Радзинского (2019), в которых было доказано, что бесплодие, гипотиреоз, высокая частота заболеваний сердечно-сосудистой системы, высокая частота некоторых гинекологических заболеваний являются факторами риска развития ПНЯ. Изучение частоты пациенток с ПНЯ среди женщин с поликистозом яичников позволило Pan M-L и соавт.(2017) предположить а, что синдром поликистозных яичников является предшествующей стадией до развития ПНЯ и поэтому может рассматриваться как значимый фактор риска развития данной патологии яичников.

Авторы считают, что своевременная диагностика и терапия СПКЯ с использованием препарат метформин является методом профилактики ранней менопаузы, повышающей риск ССЗ и нарушений минерализации костной ткани [121] . Согласно нашим данным, поликистоз яичников был диагностирован – у 25,7% пациенток. Следовательно ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте имеет связь с гинекологическим анамнезом – гинекологические заболевания, указанные обследованными женщинами

(эндометрит и поликистоз яичников) могут способствовать преждевременному старению яичников.

В нашем исследовании установлено статистически значимое увеличение средней массы тела и среднего индекса массы тела у женщин с ПНЯ по сравнению с соответствующими показателями женщин позднего репродуктивного возраста без ПНЯ. Частота женщин с избыточной массой тела среди женщин с ПНЯ составила 81,4%, что может быть расценено как фактор риска ПНЯ или является проявлением метаболических нарушений, как следствие гипоэстрогемии.

Преждевременная яичниковая недостаточность у женщин позднего репродуктивного возраста была сопряжена с некоторыми проявлениями климактерического синдрома. Степень выраженности нейро-вегетативных, метаболических и психо-эмоциональных симптомов у всех женщин основной группы оценена как легкая. Частота нейро-вегетативных проявлений легкой степени в 2,5 раза превышала частоту метаболических проявлений. Согласно полученным нами данным, у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ наиболее часто встречаются и наиболее выражены нейро-вегетативные симптомы.

Клинические проявления преждевременной яичниковой недостаточности зависят от стадий заболевания. При латентной стадии никаких клинических проявлений нет, но можно выявить снижение способности к зачатию из-за низкого овариального резерва. Следующей стадией является биохимическая стадия, в которой при отсутствии клинических проявлений имеют место изменения лабораторных анализов гормонов – повышение гонадотропных и снижение половых стероидных гормонов в сыворотке крови или моче. Явная клиническая стадия, сменяющая биохимическую стадию, характеризуется наличием симптомов нарушения менструальной функции[3, 39, 44, 56, 98].

В нашем исследовании чаще женщины при обращении за медицинской помощью предъявляли жалобы на нарушения менструального цикла по

типу олигоменореи, в некоторых случаях на аменорею, т.е. болезнь соответствовала явной клинической стадии. Вмешательства на более ранних стадиях заболевания (латентной и биохимической) могут иметь большую эффективность. Причинами позднего обращения женщин к врачам является отсутствие информации женщин о возрасте перименопаузы, о необходимости обращения за медицинской помощью при снижении способности к зачатию в позднем репродуктивном возрасте. Именно на этой стадии заболевания обоснована гормональная заместительная терапия, которая имеет целью предотвращение прогрессирования ПНЯ и является профилактикой климактерического синдрома у женщин старших возрастных групп.

Оценка диагностической ценности лабораторных анализов показала, что из гормональных показателей, полезных для диагностики скрытой формы ПНЯ, является АМГ, уровень которого снижается. По данным А.А. Найдукowej и соавт. (2017 г.), у женщин с ПНЯ в репродуктивном возрасте среднее, страдающих бесплодием, содержание АМГ составляет $0,75 \pm 0,51$ нг/мл. Согласно нашим данным, частота женщин с ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте с низкими показателями АМГ составила 60%. Из них очень низкий уровень АМГ диагностирован у 22,1 % женщин, которые страдали бесплодием и диагноз был установлен еще в активном репродуктивном возрасте.

Согласно нашим данным, наиболее показательными для диагностики ПНЯ являются половые стероидные гормоны по сравнению с гонадотропными гормонами: эстрадиол был ниже норм лаборатории у каждой 3-й женщины, прогестерон – у каждой 5-й женщины с ПНЯ. ФСГ и ЛГ, отличающиеся от лабораторной нормы, определены лишь у 5,7% и 8,6% женщин с ПНЯ. По-видимому, ФСГ и эстрадиол в качестве маркеров овариального резерва реагируют гораздо позже – при биохимической и явной формах ПНЯ.

Оценка ультразвуковых параметров овариального резерва показало, что статистически значимых различий между соответствующими параметрами матки и яичников, измеренными ультразвуковым методом, в группах обследованных женщин не выявлено, что свидетельствует о нецелесообразности использования данного метода исследования в качестве оценки овариального резерва у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ.

Результаты определения количества антральных фолликулов показали, что удельный вес женщин с количеством антральных фолликулов меньше количества, соответствующего нормальному овариальному резерву (5 и более в одном яичнике) составил 32,5%.

Таким образом, овариальный резерв женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ по данным наших исследований характеризуется снижением эстрадиола у каждой 3-й женщины, прогестерона – у каждой 5-й женщины, снижением антимюллера гормона в 60% случаев, уменьшением количества антральных фолликулов нормального диаметра у 32,5% женщин.

Важность принятия во внимание разных этапов преждевременного старения яичников определяется также тем, что превентивные меры целесообразно принимать на стадии оккультной формы данной патологии [93, 102, 137]. Guzel Y, Izhar R, Shestakova IG,].

Денситометрическое обследование женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ показало, что наиболее часто МПКТ снижается в поясничном отделе позвоночника (40% случаев), затем в проксимальном отделе бедра (20%), затем в дистальном отделе предплечья (15%). Сочетание снижения МПКТ в различных отделах скелета диагностировано у каждой 4-й женщины позднего репродуктивного возраста с ПНЯ. Соответственно средние значения МПКТ в проксимальном отделе бедра и дистальном отделе предплечья имели тенденцию к снижению, а в поясничном отделе позвоночника

статистически значимо снижались по сравнению с референсной базой данных жительниц Таджикистана соответствующего возраста. Подобная тенденция наблюдалась при анализе средних значений Z-критерия изученных зон скелета. Относительный риск (RR) развития остеопенического синдрома у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ составил 3,524 (DI от 1,120 до 11,087).

Нашими исследованиями выявлена достоверная (коэффициент сопряженности Пирсона 0,287) корреляционная связь средней силы между частотой сниженной МПКТ и возрастом у женщин позднего репродуктивного периода с ПНЯ.

Результатами наших исследований показано, что почти у каждой третьей женщины позднего репродуктивного возраста с ПНЯ диагностируются нарушения минерализации костной ткани. При этом частота остеопенического синдрома зависит от возраста – у женщин в возрасте от 40 до 45 лет статистически значимо чаще диагностируются снижение минеральной плотности костной ткани, чем у женщин до 40 лет. Нами установлено статистически значимое снижение средних значений минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) у женщин репродуктивного возраста с ПНЯ по сравнению с данными референсной базы женщин, жительниц Таджикистана данного возрастного периода и тенденция к снижению данного показателя в области бедра и предплечья.

Соответственно наиболее часто сниженная минеральная плотность костной ткани по Z-критерию выявляется в поясничном отделе позвоночника, реже – в проксимальном отделе бедренной кости и в дистальном отделе предплечья. Относительный риск развития остеопении у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ составил 3,5.

Полученные нами результаты подтверждают данные других исследователей о том, что в генезе нарушений минерализации костной ткани ключевую роль играют дефицит половых стероидных гормонов,

что имеет место у женщин с ПНЯ. В связи с этим профилактика остеопороза у женщин с ПНЯ должна начинаться в позднем репродуктивном возрасте, независимо от состояния костной ткани, а в случаях ПНЯ в этой возрастной группе профилактикой остеопороза является лечение выявленной остеопении.

По данным литературы, в норме максимальная костная масса регистрируется в 20-30 лет и до 40 лет остается неизменной, а после 45 лет начинает постепенно снижаться. При ПНЯ, когда имеет место дефицит эстрогенов, эти процессы сдвигаются в сторону потери костной массы и зависят от возраста истощения яичников. Гипоэстрогемия является причиной развития нарушений минерализации костной ткани.

У женщин с ПНЯ в репродуктивном возрасте с показателями эстрадиола менее 40 пг/мл, несмотря на молодой возраст, снижается МПКТ за счет изменения процесса ремоделирования костной ткани[24]. (Иловайская).

В нашем исследовании комплексную терапию получили 41 женщина с ПНЯ. На сегодняшний день существует несколько подходов к выбору средств для коррекции системных нарушений у женщин с ПНЯ. Несомненный приоритет принадлежит заместительной гормональной терапии (ЗГТ), протективный эффект которой проявляется примерно через 6 месяцев от начала приема эстроген-гестагенных препаратов [11].

В нашем исследовании всем женщинам с ПНЯ, независимо от стадии заболевания, назначали гормональную терапию – эстроген-гестагенные КОК в циклическом режиме 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела (Регулон) или 0,02 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела (Новинет) по 1 табл. 1 раз в день в циклическом режиме (21 день прием, 7 дней – перерыв).

Новинет назначали женщинам со скрытой и биохимической формами ПНЯ, Регулон назначали женщинам с явной формой ПНЯ. Контроль терапии проводился через 6 месяцев. Обоснованием для

назначения гормональной терапии независимо от показателей уровней гормонов в сыворотке крови явилось проведение не только терапии, но и профилактики климактерического синдрома, различных проявлений, включая заболевания сердечно-сосудистой системы и остеопороза. Результаты проведенного гормонального лечения оценивали у 38 женщин, так как 3 пациентки гормональное лечение начали, но прервали в течении первых 3-х месяцев.

Много женщин с избыточной массой тела. В связи с этим всем женщинам проводилось консультирование по вопросам правильного питания, в основе которого лежит прием пищи малыми порциями, частое, разнообразное и с ограничением быстроусвояемых углеводов.

Учитывая механизмы формирования артериальной гипертензии (АГ) у женщин с ПНЯ, мы посчитали целесообразным проведение исследования по оценке клинической эффективности препаратов с ангиопротективным, антиагрегантным и антиишемическим действием у женщин с ПНЯ. Пациенткам с нейро-вегетативными проявлениями ПНЯ (41 пациентка) помимо гормональной заместительной терапии назначали дипиридамола в качестве ангиопротективного и антиагрегантного препарата по 25 мг х3 раза в день 3 месяца.

После проведенной терапии отмечалось статистически значимое снижение частоты встречаемости повышения А/Д, головных болей, потливости и утомляемости (таблица 2). Применение гормональной заместительной терапии способствовало нормализации гормонального фона у женщин – повышался уровень эстрогенов, которые обладают протективным эффектом для многих органов, в частности для сердечно-сосудистой и нервной системы. При гипоестрогемии у женщин с преждевременным старением яичников развивается дисфункция сосудистого эндотелия. Дипиридамола, обладающий ангиопротективным, антиагрегантным, иммуномоделирующим эффектом, дополняет протективный эффект для сердечно-сосудистой системы. Основной

функцией эндотелия является поддержание гемостаза вследствие регулирования вазодилатации и вазоконстрикции, синтеза и ингибирования пролиферации, факторов фибринолиза и тромбоцитов, выработки про и противовоспалительных факторов.

С целью профилактики остеопороза и лечения остеопении назначался кальций 1000 мг в сутки и витамин D 400 МЕ (кальций-Д3 Никомед по 1 табл. 1 раз в день) в течение минимально 6 месяцев. В предыдущих исследованиях показано, что гормональная терапия ПНЯ в сочетании с препаратами кальция и витамина Д3 способствует приросту костной массы (Камилова М.Я., 2011).

Результаты терапии через 6 месяцев. Через 6 месяцев проведенной терапии отмечается повышение половых стероидных гормонов и снижение средних уровней гонадотропных гормонов. В нашем исследовании показана клиническая эффективность терапии ПНЯ, включающей ГЗТ в сочетании с препаратом, улучшающим микроциркуляцию и устраняющим развитие гипоксии тканей. Частота пациенток с клиническими проявлениями нейро-вегетативного синдрома, такими как повышение артериального давления, утомляемость, головные боли, потливость статистически значимо снижалась, что доказывает необходимость дополнительного назначения в составе комплексной терапии ПНЯ ангиопротективных препаратов в случаях нарушений микроциркуляции.

Средний прирост МПКТ в проксимальном отделе бедра составил $2,03 \pm 0,36\%$. Средние значения Z-критерия до $(0,28 \pm 0,13)$ и после $(0,29 \pm 0,03)$ проведенной терапии также статистически значимо не отличались, прослеживалась лишь тенденция. Средний прирост Z-критерия в результате проведенного лечения составил $1,9 \pm 0,76$. В поясничном отделе позвоночника средняя МПКТ и среднее значение Z-критерия до лечения $(1,03 \pm 0,01 \text{ г/см}^2; -0,53 \pm 0,21)$ и после лечения $(1,06 \pm 0,03; -0,52 \pm 0,02)$ также статистически значимо не отличались,

однако тенденцию к повышению данных показателей подтверждает средний прирост МПКТ ($2,9 \pm 0,09\%$ и $1,5 \pm 0,04\%$).

Дистальный отдел предплечья характеризовался наименьшими изменениями средних значений МПКТ и Z-критерия в результате проведенной терапии ($0,61 \pm 0,01$ г/см² и $0,62 \pm 0,01$; $0,32 \pm 0,12$ и $0,32 \pm 0,04$). Соответственно средний прирост МПКТ и Z-критерия составил $1,5 \pm 0,2$ и $1,3 \pm 0,2$.

У женщин позднего репродуктивного возраста и ПНЯ гормональная терапия в сочетании с препаратами кальция и витамином Д в течении 6 месяцев увеличивает костную массу, что подтверждается полученными нами данными о среднем приросте костной массы (рисунок 3.5.). Наиболее выраженный прирост костной массы установлен в поясничном отделе позвоночника ($2,9 \pm 0,09\%$), что статистически значимо ($t=3,12$, $p<0,05$; $t=6,38$, $p<0,001$) превышало соответствующий показатель в проксимальном отделе бедра ($2,03 \pm 0,36\%$) и в дистальном отделе предплечья ($1,5 \pm 0,2\%$). Отсутствие статистически значимых различий средних показателей МПКТ и Z-критерия свидетельствуют о необходимости более длительного лечения ПНЯ, что будет способствовать профилактике остеопороза в более позднем возрастном периоде.

Результаты комплексного подхода терапии ПНЯ у женщин в позднем репродуктивном возрасте показали клиническую эффективность предложенного нами оптимизированных алгоритмов, которые также предусматривали и дифференцированный подход в зависимости от стадии заболевания и наличия нейро-вегетативных проявлений заболевания.

Результаты терапии, безусловно, зависят также от начала лечения на ранних стадиях заболевания – при скрытых формах, что определяет важность ранней диагностики заболевания. Согласно нашим исследованиям по оценке эффективности использования методов

диагностики ПНЯ, этапы диагностики включают выяснение степени фертильности у женщин с факторами риска ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте, оценка индекса массы тела и функции щитовидной железы, оценку проявлений климактерического синдрома, определение уровня гонадотропных и половых стероидных гормонов, диагностику состояния овариального резерва (уровень АМГ и количество антральных фолликулов), денситометрия .

Диагностика доклинических форм ПНЯ позволит своевременно проводить комплексное ведение женщин репродуктивного возраста с этой патологией, включающее правильное питание, ЗГТ, при необходимости – ангиопротекторы, при снижении МПКТ – препараты кальция в сочетании с витаминами Д.

Данные подходы будут способствовать оздоровлению женщин в репродуктивном возрасте и способствовать профилактике последствий овариальной недостаточности в репродуктивном, перименопаузальном и постменопаузальном периодах жизни женщин, что обеспечит качество помощи женщинам различных возрастных групп.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска развития ПНЯ у женщин позднего репродуктивного возраста являются хронический пиелонефрит, йоддефицитные состояния, отягощенный репродуктивный анамнез (отягощенный невынашиванием анамнез, бесплодие в анамнезе), гинекологические заболевания в анамнезе (эндометрит и поликистоз).[7-А, 3-А]
2. Удельный вес явных форм ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте превалирует над скрытыми и манифестными формами, что связано с поздней обращаемостью женщин из-за отсутствия информации о оптимальном возрасте прекращения функции фертильности.[1-А]
3. Наиболее показательными для диагностики ПНЯ являются половые стероидные гормоны по сравнению с гонадотропными гормонами: эстрадиол был ниже норм лаборатории у каждой 3-й женщины, прогестерон – у каждой 5-й, ФСГ у каждой 20-й, и ЛГ у каждой 15-й женщины с ПНЯ. [9-А]
4. Овариальный резерв женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ характеризуется снижением эстрадиола у каждой 3-й женщины, прогестерона – у каждой 5-й женщины, снижением антимюллерова гормона в 60% случаев, уменьшением количества антральных фолликулов нормального диаметра у 32,5% женщин.[5-А, 8-А]
5. Нарушения минеральной плотности костной ткани диагностируются у каждой 3-й женщины позднего репродуктивного возраста с ПНЯ, наиболее частые и выраженные нарушения диагностируются в поясничном отделе позвоночника. [6-А, 9-А]
6. Относительный риск развития остеопении у женщин позднего репродуктивного возраста с ПНЯ составляет 3,5. В связи с этим

профилактика остеопороза у женщин с ПНЯ должна начинаться в позднем репродуктивном возрасте, независимо от состояния костной ткани, а в случаях ПНЯ в этой возрастной группе профилактикой остеопороза является лечение выявленной остеопении.[6-А,8-А.]

7. Клиническую эффективность комплексной терапии ПНЯ женщин позднего репродуктивного возраста, включающей правильное питание, заместительную гормональную терапию, при необходимости ангиопротективные препараты и препараты кальция в течение 6 месяцев, доказывают повышение уровней половых стероидных гормонов, уменьшение частоты и степени выраженности нейро-вегетативных проявлений, прирост костной массы. [1-А, 8-А.]

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ

1. Женщин в позднем репродуктивном возрасте с факторами риска ПНЯ необходимо опрашивать о степени фертильности, что поможет выявить скрытую форму ПНЯ.
2. При сниженной фертильности в позднем репродуктивном возрасте необходимо определить уровень АМГ и ультразвуковым определением количества примордиальных фолликулов. Подтверждением скрытой формы ПНЯ является снижение овариального резерва, проявляющееся снижением уровня АМГ ниже 1 мг/л, уменьшение количества антральных фолликулов менее 5 в одном яичнике.
3. Для уточнения наличия биохимической формы ПНЯ необходимо определять уровень гонадотропных и половых стероидных гормонов. Повышение уровней ФСГ и ЛГ, снижение уровней эстрадиола и прогестерона свидетельствуют о биохимической форме ПНЯ.
4. Использование индекса Купермана и модификации Уваровой позволяет выявить пациенток с ПНЯ в позднем репродуктивном возрасте, нуждающихся кроме ЗГТ в приеме ангиопротективных препаратов.
5. ГЗТ показана женщинам позднего репродуктивного возраста с ПНЯ, независимо от формы заболевания.
6. Для уточнения состояния минеральной плотности костной ткани женщинам позднего репродуктивного возраста с ПНЯ показана остеоденситометрия.
7. Препараты кальция в сочетании с витамином Д дополнительно к ЗГТ назначаются женщинам с гипокальциемией и остеопенией. Женщинам с нормальными показателями МПКТ назначать ГЗТ с целью терапии ПНЯ и профилактики остеопороза.

8. Контроль проводимой терапии проводить через 6 месяцев от начала лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Акушерство. Национальное руководство. [Текст] / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. –1200с.
2. Алиханова Н.А. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе[Текст]/ Н.А.Алиханова, И.А. Скрипникова, О.Н.Ткачева и др// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – т.15 – №3. – с. 51-56.
3. Аминова, Ф.Б., Джураева Х.А., Умарова К.Х. Актуальные причины женского бесплодия [Текст] / Ф.Б. Аминова, Х.А. Джураева, К.Х. // Материалы 6-го съезда акушеров-гинекологов Республики Таджикистан. – 2016. – С. 359-361.
4. Антонова,А.А. Психологические взаимосвязи непсихотических психических расстройств у женщин в перименопаузе. [Текст] / А.А. Антонова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. –2015. –№11. –С. 348-351.
5. Ахундова Н.Э., Алиева Э.М., Мамедгасанов Р.М. Патогенез, клинические проявления, диагностика гипергонадотропного гипогонадизма у женщин с гиперандрогенией в репродуктивном периоде [Текст] / Н.Э.Ахундова, Э.М.Алиева, Р.М. Мамедгасанов// Клин. Мед. – 2017. – 95 (12). – С. 1101—1105.
6. Бабушкина И.В. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия [Текст] /Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.И. и др. // Кардиология. – 2015. – Т.55, №2. – С. 82-86.
7. Балан В.Е. Кардиометаболические расстройства и менопауза. Гормонотерапия[Текст] / В.Е.Балан, Л.М.Ильина, Е.В.Тихомиров// Гинекология. – 2017. – т.19. - №5. – с.10-14.

8. Баранова И.А. Остеопороз: руководство для врачей.[Текст]/ И.А.Баранова, Ж.Е.белая, Р.В.Гассер и др; под ред. О.М.Лесняк- М.: «Гозтар-Медиа»Б 2016. – 464с.
9. Бирюкова И.В. Соматико- антропометрические особенности синдрома преждевременного старения в перименопаузе. [Текст] / И.В.Бирюкова, А.М.Ильницкий, М.В.Королева, Н.И.жернакова// Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. -2018. - №1. – С.66-75.
- 10.Битцер, Й. Репродуктивное здоровье современной женщины. [Текст] / Й. Битцер// Материалы 2й Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика». - Гинекология. – 2016. – экстравыпуск. – С. 5 – 7.
- 11.Болиева, Г.У. Особенности течения климактерического периода у пациенток с дефицитом магния. [Текст] / Г.У.Болиева, З.Т.Мамедова, М.Х.Курбанова// Материалы 6-го съезда акушеров-гинекологов Республики Таджикистан. – 2016. – С. 231-234.
- 12.Бойцов С.А.Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские клинические рекомендации. [Текст] / С.А.Бойцов, Погосова Н.в., Бубнова Н.г.// Российский кардиологический журнал. – 2018. – 23(6). – с.7-122.
- 13.Бурова Н.А., Селезнева Т.А., Аболонина О.В. Новый терапевтический подход в лечении преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза. [Текст] / Бурова Н.А., Селезнева Т.А., Аболонина О.В // Р.М.Ж. Мать и дитя. – 2019. – №1. – С. 10-15.
- 14.Войташевский К.В. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения. Информационное письмо. [Текст] / Войташевский К.В., Симоновская

- Х.Ю., Руднева О.Д. и др. // М.: Редакция журнала Status Praesens, 2015. – 24 с.
15. Дедов, И.И., Мельниченко, Г.А., ред. Эндокринология. Национальное руководство. [Текст] / М.: ГЭОТАР-Медиа; –2013. –752 с.
16. Дедов И.И. Остеопороз. Клинические рекомендации. [Текст] /И.И. Дедов и др// Москва.; 2016: 104 с.
17. Денисенко М.В., Курцер М. А., Курило Л. Ф. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников [Текст] // Андрология и генитальная хирургия. — 2016. — №2. — С. 20—27.
18. Дикке, Г.Б., Соловьёва, А.В. Контрацепция и тромбозы. Пути снижения тромботического риска у женщин, применяющих КОК. Информационный бюллетень. [Текст] / под редакцией В.Е.Радзинского. М.:« Status Praesens» , 2016. - 16 с.
19. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Курение, длина теломеров и сердечно-сосудистые заболевания. [Текст] / Драпкина О.М., Шепель Р.Н. // Кардиология. – 2015. – Т.55, №10. – С. 85-89.
20. Игнатъева Р. Е., Густоварова Т. А., Иванян А. Н. и др. Влияние полиморфизмов T-786C и G894T гена эндотелиальной дисфункции при преждевременной недостаточности яичников [Текст] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2017. — №2. —С. 83—88.
21. Игнатъева Р.Е. Нарушение функции эндотелия сосудов у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. [Текст] / Игнатъева Р.Е., Густоварова Т.А., Бабич Е.Н., Крюковский А.С. //Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016,. – Т. 15,. – № 3- С. 93-100.
22. Иловайская И.А. Феномен преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом. [Текст] / И.А. Иловайская, В.Ю.Зекцер, Л.Б. Лабезник //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. –том 15. - №6. – С.82-87.

23. Иловайская И.А. Состояние костной ткани и минеральной плотности костей у пациенток с центральным гипогонадизмом как показатели преждевременного старения [Текст] / И.А.Иловайская, Л.Б.Лабезник, В.Ю.Зекцер и др// Остеопороз и остеопатии. – 2015. - №1. – С.10-13.
24. Иловайская, И.А. Лабораторные факторы формирования признаков преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом. В кн.: Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин». – 2018. – С.17.
25. Иловайская, И.А. Прекращение менструальной функции в репродуктивном возрасте и преждевременное старение [Текст] / И.А.Иловайская// Доктор Ру. – 2015. - №1(102). – С.52-54.
26. Иловайская, И.А., Войташевский, К.В. Менопаузальная гормональная терапия: возможности и риски [Текст] / И.А.Иловайская, К.В.Войташевский// Status Praesens. – 2015. - №5(28). – С. 80-88.
27. Иловайская, И.А., Лабезник Л.Б. Определение стадии репродуктивного старения у женщин с центральным гипогонадизмом [Текст] / Иловайская, И.А., Лабезник Л.Б.//Клиническая герантология. – 2018. – т.24. - №1-2. – С. 32-38.
28. Иловайская, И.А., Лабезник Л.Б. Определение стадии репродуктивного старения у женщин с центральным гипогонадизмом[Текст] / Иловайская, И.А., Лабезник Л.Б.//Клиническая герантология. – 2019. – т.25. - №1-2. – С. 30-34.
29. Ильницкий, А.Н., Позднякова Н.В., Носкова И.А. Здоровое старение [Текст] /Ильницкий, А.Н., Позднякова Н.В., Носкова И.А.// Наука и инновация. – 2016. – т.12. - №166. – С.18-21.
30. Ишанкулова, Н.О. Современная гормональная контрацепция – залог здоровья молодых женщин[Текст] / Н.О. Ишанкулова, М.А. Файзуллаева, Ф.Ф. Хайрулина// Материалы 6-го съезда акушеров-гинекологов Республики Таджикистан. – 2016. – С. 246-249.

31. Камилова, М.Я. Роль научных исследований в улучшении качества оказываемых услуг матерям и детям – от науки к практике [Текст] / М.Я. Камилова, М.Х. Курбанова, С.М.Мардонова, А.Б.Мирзоева// Материалы 6-го съезда акушеров-гинекологов Республики Таджикистан. – 2016. – С. 83-87.
32. Кузнецова, И.В. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции: различия в степени риска венозных тромботических осложнений как клинический ориентир [Текст] / И.В. Кузнецова// Status Praesens. – 2016. - №2(31). – С. 89-96.
33. Кузнецова, И.В., Розенберг, Е.В. Зачем нужна контрацепция женщинам 35-50 лет [Текст] / И.В.Кузнецова, Е.В.Розенберг// Status Praesens. – 2016. - №2(31). – С. 117-135.
34. Марченко Л.А., Машаева Р.И. Клинико-лабораторные критерии оккультной формы преждевременной недостаточности яичников [Текст] / Марченко Л.А., Машаева Р.И. //Гинекология. – 2018. – 20 (6). – С. 73–76.
35. Марченко Л.А., Табеева Г.И. , Габибуллаева З.Г. Индивидуальный подход при назначении ЗГТ у больных с преждевременной недостаточностью яичников с учетом андрогенного статуса [Текст] / Марченко Л.А., Табеева Г.И. , Габибуллаева З.Г. //Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология. – 2019. – №3. – С.7-14.
36. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: [Текст] Клинические рекомендации. М., –2015. – С.49.
37. Министерство здравоохранения РФ. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. [Текст] Клинические рекомендации. – М., 2015. – С. 53.
38. Найдуква А.А., Каприна Е.К., Иванец Т.Ю. Возрастные аспекты оценки уровня антимюллерова гормона при синдроме поликистозных

- яичников[Текст]./ Найдукowa А.А., Каприна Е.К., Иванец Т.Ю. // Акушерство и гинекология. – 2017. – №3.- С. 95–100.
- 39.Овсянникова, Т.В. Гормональная контрацепция в перименопаузе [Текст] / Т.В.Овсянникова// Status Praesens. – 2016. - №4. – С. 23-25.
- 40.Ощепкова, Ю.Е. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда (ИМ) в Российской Федерации в 2000-2001 гг. [Текст] / Е.В. Ощепкова, Ю.Е. Ефремова, Ю.А. Карпов // Терапевтический архив. –2013. –№4. – С. 4-10.
- 41.Петров, Ю.А. Преждевременная овариальная недостаточность в практике гинеколога[Текст] /Петров Ю. А., Блесманович А. Е., Алехина А. Г. //Гинекология. – 2019. – №4 (68). – С.24-26.
- 42.Петров Ю. А., Механизмы вторичной недостаточности яичников при операциях на органах малого таза (экспериментальное исследование) [Текст] /Петров Ю. А., Тихоновская О. А., Куприянова И. И. и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – №4. – С. 6-14.
- 43.Пигарова Е.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых[Текст] / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая и др.//Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – № 4. – С. 60-84.
- 44.Позднякова А. А., Митохондриальная дисфункция как одна из возможных причин нарушения фолликуло- и стероидогенеза при преждевременной недостаточности яичников [Текст] /Позднякова А. А., Володина М. А., Роштуни С. Д. и др. // Акушерство, гинекология и репродукция.- 2015. – №4. – С. 55-65.
- 45.Позднякова А.А. Преждевременная недостаточность яичников и сердечно-сосудистые заболевания [Текст] /Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. – №8. – С. 47-52.

46. Позднякова А.А. Метаболический профиль и функциональное состояние эндотелия сосудов у женщин с разными формами преждевременной недостаточности яичников [Текст] / А.А.Позднякова, Л.А.Марченко, Н.К.Рунихина и др. // Гинекология. – 2018. - №3. – С. 36-41.
47. Позднякова А.А. Новое в лечении бесплодия при преждевременной недостаточности яичников [Текст] / Позднякова А.А., Жахур Н.А., Ганичкина М.Б. и др. Новое в лечении бесплодия при преждевременной недостаточности яичников // Акушерство и гинекология. – 2015. – №7. – С. 26-32.
48. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С. Современные технологии в лечении преждевременного истощения яичников [Текст] / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, О.С. Побединская // Акушерство и гинекология. – 2015. - №3. – С. 126-136.
49. Радзинский В.Е. Гинекология [Текст] / В.Е. Радзинский, А.М. Фукс [и др.] – М.: ГЭОТАР. Медиа, 2014. – 1000с.
50. Салим-зода Н.Ф. Достижения, проблемы и основные стратегические направления Министерства Здравоохранения и социальной защиты населения в области охраны здоровья матери и ребенка [Текст] / Н.Ф. Салим-зода // Материалы 6-го съезда акушеров-гинекологов Республики Таджикистан. – 2016. – С. 9-12.
51. Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. 6-е издание [Текст] / — М., МЕДпресс-информ, 2017. – 512 с.
52. Серфати, Д. Современная женщина: гормоны и психоэмоциональный статус [Текст] / Д.Серфати // Материалы 2й Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика». - Гинекология. – 2016. – экстравыпуск. – С. 3-5.

53. Сметник В. П. Старение репродуктивной системы женщины: клинико-гормональное обоснование стадий, терминология [Текст] // Доктор.ру. Гинекология. Эндокринология. – 2014. – № 12 (100). – С. 13-16.
54. Соснова Е. А. Эмболизация маточных артерий при миоме матки у пациенток репродуктивного возраста и ее роль в формировании аутоиммунного оофорита [Текст] // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. — 2016. — №3 (2). — С. 81—87.
55. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Клеточные механизмы морфологических и функциональных изменений артериальной стенки с возрастом и роль терапии статинами в их профилактике [Текст] / Стражеско И.Д., Ткачева О.Н // Кардиология. – 2015. – Т.55, №7. – С. 89-96.
56. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]./ Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренева С.В. и др// М., 2016. 45 с. Режим доступа: http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshhiny.pdf. [Дата доступа: 23.11.2018].
57. Табеева Г.И., Преждевременная недостаточность яичников – загадка XXI века [Текст] / Табеева Г.И., Шамилова Н.Н., Жахур Н.А. и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – №12. – С. 16-21
58. Тиллашайхова М. Х., Роль вирусной и микоплазменной инфекции в генезе синдрома истощенных яичников [Текст] /Тиллашайхова М. Х., Мухамедханова Ш. Т., Юлдашева Д. С. и др. // Актуальная инфектология. – 2015. – №3 (8). – С. 59-61.
59. Халимова Ф.Т. Гормональный профиль у женщин репродуктивного возраста, проживающих в Таджикистане [Текст] / Ф.Т. Халимова// Материалы 6-го съезда акушеров-гинекологов Республики Таджикистан. – 2016. – С. 376-378.
60. Халявкин, А.В. От чего мы стареем и можно ли влиять на этот процесс? [Текст] / А.В. Халявкин, В.Н. Крутко// Вестник восстановительной медицины. – 2018. - №1(38). –С.38-40.

61. Чернуха, Г.Е. Кисспептин и репродуктивная система[Текст] / Г.Е.Чернуха, Г.И.Табеева, Д.В.Гусев, Р.Г.Шмаков// Доктор Ру. – 2017. - №3(132). – С. 73-78.
62. Чернуха, Г.Е. Оценка показателей жировой ткани при функциональной гипоталамической аменорее [Текст] / Г.Е.Чернуха, Г.И.Табеева, Д.В.Гусев, С.Ю.Кузнецов// Акушерство и гинекология. – 2018. - №2. – С.74-81.
- 63.Чернуха, Г.Е. Патофизиологические особенности развития функциональной гипоталамической аменореи у пациентов с нервной анорексией[Текст] / Г.Е.Чернуха, Д.В.Гусев, Г.И.Табеева, В.Ю. Прилуцкая// Гинекология – 2018. – том 20. - №1. – С16-22.
- 64.Юренева С.В. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. [Текст] / С.В. Юренева, Л.М. Ильина, В.П. Сметник // Акушерство и гинекология. –2014. –№3. –С. 21-27.
- 65.Юренева С.В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе[Текст] / С.В.Юренева, Л.М.Ильина, О.В.Якушевская// Гинекология. – 2016. – т.18. - №1. – С.24-29.
- 66.Юренева С.В. Эволюция целей менопаузальной гормональной терапии. От лечения приливов к новым горизонтам кардиальной протекции[Текст] / С.В. Юренева, А.В.Дубровина// Акушерство и гинекология. – 2018. - №6. – С.18-24.
- 67.Юренева С.В., Ильина Л.М. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике часть II. Роль гормональной терапии в решении проблем переходного периода К.Л., и ранней постменопаузы [Текст] /Юренева С.В., Ильина Л.М. // Акушерство и гинекология. – 2014. – №4. – С. 17-23.
- 68.Юренева С.В., Ильина Л.М., Сметник В.П. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного

- старения женщин [Текст] /Юренева С.В., Ильина Л.М., Сметник В.П. // Акушерство и гинекология. – 2014. – №3. – С. 21-27.
- 69.Юренева С.В., Ильина, Л.М. О реальных возможностях гинеколога в профилактике когнитивных расстройств у женщин в период менопаузы [Текст] / С.В.Юренева, Л.М.Ильина// Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2016. - №.30. – С. 51-57.
- 70.Adler R.Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research [Text] / Adler R, El-Hajj Fuleihan G, Bauer D et al // J Bone Miner Res. – 2016. – 31(1). – P.16-35.
- 71.Allaway, H.C. The physiology of functional hypothalamic amenorrhea associated with energy deficiency in exercising woman and woman with anorexia nervosa [Text] / H.C.Allaway, E.A. Southmayd, M.S. De Souza// Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. – 2016. – v.25. – N 2. – P.91-119.
72. Almeida M. Estrogens Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology [Text] / M.Almeida, M.R.Laurent, V. Dubois et al// Physiol. Rev. – 2017. – v.97. - №1. – P. 135-187.
- 73.American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: hormone therapy in primary ovarian insufficiency[Text] / Obstet Gynecol. – 2017. – 129(5). – e134–e141.
- 74.Anderson, R.A Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults [Text] / Anderson, R.A., et al// The Lancet Diabetes & endocrinology . – 2015. – 3(7). – P. 556–567.
- 75.Baber R. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy[Text] / Baber R, Panay N, Fenton A// Climacteric. – 2016. – 19(2). – P.109-150.
- 76.Beglia N. Vasomotor symptoms in menopause – a biomarker of cardiovascular diseases risk and of the chronic diseases [Text] /N.Beglia, A.

- Cagnacci, M. Gambaciani et al.//Climacteric. – 2017. –Vol.20. - N4. – P.306-312.
- 77.Beymer M.The role of kisspeptin and RFRP in circadian control of female reproduction[Text] / M. Beymer, J. Henningsan,T. Bachougne[et al.]//Mol. Cell. Endocrinol.- 2016. – v.438. –P.89-99.
- 78.Burgos N. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review [Text] / Burgos N., Cintron D., Latortue-Albino P. et al. // Endocrine. – 2017. – 58(3). – P.413–425.
- 79.Camacho PM. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis [Text] / Camacho PM, Petak SM, Binkley N et al//Endocr Pract. – 2016. – 22(Suppl 4). – P.1-42.
- 80.Cartwright B. Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density [Text] / Cartwright, B., et al.//The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016. – 101(9). – P. 3497- 3505.
- 81.Christ J.P. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency [Text] / Christ J.P., Gunning M.N., Palla G. et al.// Fertil Steril. – 2018. – 109(4). – P. 594–600
- 82.Clarke S.A. Kisspeptin across the human lifespan – evidence from animal studies and beyond [Text] / S.A. Clarke, W.S.Dhilllo// J. Endocrinol. – 2016. – V.229. – N3. – P.83-98.
- 83.Collins P., Webb C.M., de Villiers T.J. et al. Cardiovascular risk assessment in women – an update. [Text] /Collins P., Webb C.M., de Villiers T.J. et al. // Climacteric. – 2016. – N19. – P. 329–336.
- 84.Coyoy, A. Metabolism Regulation by estrogens and there receptors in the central nervous system before and after menopause [Text] / A. Coyoy, C.

- Guerra-Araiza, I.Camacho-Arroyo// *Horm. Metab.Res/* - 2016. – V.48. - №8. – P.489-496.
85. Dahl, M. A population based screening study for cardiovascular diseases and diabetes in Danish postmenopausal women – acceptability and prevalence[Text] / M.A.Dahl, L. Frost, R Sogaard [et al.]//*BMC Cardiovasc. Disord.* – 2018. – v.18. – №1. –P.20.
- 86.Dewailly, D. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women[Text] /Dewailly, D., et al.// *Human reproduction* . – 2014. – 20(3). – P. 370–385.
- 87.Eyster, K.M. The estrogen receptors: an overview from different perspectives. [Text] / K.M. Eyster // *Methods Mol. Biol.* –2016. –Vol. 1366. –P 1-10.
88. Gong D. Early age of natural menopause and risk of cardiovascular and all-cause mortality: A meta analyses of prospective observational studies [Text] / D. Gong, J.Sun,Y Zhoy[et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 203. – P. 115-119.
- 89.Gourdy P.Estrogen receptors subcellular localization and cardiometabolism [Text] / P. Gourdy, M Guillaume, C.Fortaine et al.// *Mol metab.* – 2018. – v.15. – P. 56-69.
- 90.Guzel Y Menstrual cycle characteristics of young females with occult primary ovarian insufficiency at initial diagnosis and one-year follow-up with serum amh level and antral follicle count [Text] / Guzel Y, Aba YA, Yakin K et al.//*PloS One.* – 2017. – 11 (12). – e0188334.
- 91.Hamoda H. British Menopause Society and Women’s Health Concern. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency [Text] / Hamoda H. // *Post Reprod Health.* – 2017. – 23(1). – P.22–35.
- 92.Hewitt S.C. Estrogen Receptors. New Directions in the New Millenium [Text] / S.C.Hewitt, K.S.Kotach// *Endocrine Reviews.* – 2018. – V.39. – №5. – P.664-675.

93. Hildreth K.L., Kohrt W.M., Moreau K.L. Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition [Text] / Hildreth K.L., Kohrt W.M., Moreau K.L. // Menopause. – 2014. – V.21, N6. – P. 624–632.
94. Huang Y., Hu C., Ye H., Luo R. Inflamm-Aging: A New Mechanism Affecting Premature Ovarian Insufficiency [Text] / Huang Y., Hu C., Ye H., Luo R. // Journal of immunology research. – 2019. – V. 1. – P. 7.
95. Ilovayskaya, I.A. Fertility restoration in female with hypopituitarism [Text] / I.A. Ilovayskaya, T.A. Nazarenko, Y.Z. Zaydieva, L.S. Logutova // Endocrin abstract. – 2018. – v.56. – P.933.
96. Iorga, A. The Protective role of estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy [Text] / A. Iorga, C.M. Cunningham, S. Maazini [et al.] // Biol. Sex. Differ. – 2017. – v.24. – N8(1). – P.33.
97. Iwasa, T. The roles of kisspeptin and gonadotropin inhibitory hormone in stress induced reproductive disorders [Text] / T. Iwasa, T. Matsuzaki, K. Yano [et al.] // Endocrin J. -2018. – Vol. 65. – N 2. – P.133-140.
98. Izhar R. Occult Form of Premature Ovarian Insufficiency in Women with Infertility and Oligomenorrhea as Assessed by Poor Ovarian Response Criteria [Text] / Izhar R, Husain S, Tahir S et al // J Reprod Infertil. – 2017. – 4 (18). – P.361–367.
99. Kanis JA. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. [Text] / Kanis JA, Harvey NC, Cooper C et al. // Arch Osteoporos. – 2016. – 11(1). – P.25.
100. Kim H.J. Uterine Development after Estrogen Replacement Therapy in Woman with Different Etiologies of Primary Hypogonadism [Text] / H.A. Kim, D.Y. Lee, B.K. Yoon, D. Choi // J. Pediatr. Adolesc. Gynec. – 2016. – Vol. 23. – N4. P.344-347.

101. Klusek J Curvilinear Association Between Language Disfluency and FMR1 CGG Repeat Size Across the Normal, Intermediate, and Premutation Range[Text] / Klusek J et al. //Front Genet. – 2018. – 9. – P.344
102. Lim H.S. Hypertension and age of onset of natural menopause in Korean postmenopausal woman: Results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2008-2013) [Text] / Lim H.S., Kim T.H., Lee H.H.[et al.]// Maturitas. – 2016. – V.20. – P.17-23.
103. Loctionova A.S., Diagnostic value LH and FSH levels in female patients with central hypogonadism[Text] / A.S. Loctionova , N.G. Eneva, A.A.Glazkov[et al.]// Abstract book of 18th world congress of ISGE, 2018. – ID 7000.
104. Maclaran, K., Panay, N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. [Text] //Women's Health 2015. – 11(2). – P. 169–182.
105. Maione, L. Genetic counseling for congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome :new challenges in the era of oligogenism and next generation sequencing [Text] / L.Marioni, A.A.Dwyer, B.Francou [et al.]// Eur. J. Endocrinol. -2018. – V.178. – N3. – P.55-80.
106. Manson, J.E. Reproductive Health as a Marker of Subsequent Cardiovascular diseases: the role of estrogens [Text] / J.E.Menson, T.K.Woodruff// JAMA Cardiol. – 2016. – N7. – P.776-777.
107. Manukhina, E.B. Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alshemer s Diseases [Text] / E.B. Manuchina, H.F. Downey, X.Shi [et al.]// Exp. Med (Maywood). – 2016. – Vol. 241. - №12. – P. 1351-1363.
108. Matsuzaki A. Case of acute Sheehans syndrome and literature review: a rate but life – the attending complication of postpartum hemorrhage [Text] / A. Matsuzaki, M.Endo, Y.Ueda et al.//B.M.S. Pregnancy Childbirth. -2017. – Vol.17. – P.188.

109. Meczekalski, B Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on woman s health [Text] / B.Meczekalski, K.Katulski, A.Czyzyk [et. al] //J.Endocrinol.Invest. – 2014. – Vol.37. - №1. – P.1049-1056.
110. Melmed, S. Williams Textbook of Endocrinology [Text] / S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Latson et al. – 13th Edition. – Ny: Elseivier, 2106. – 1936 P.
111. Muka T. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis [Text] / Muka, T., Oliver-Williams, C., Kunutsor, S., et al. //JAMA Cardiol. – 2016. – 1(7). – P.767-776.
112. Muka, T. Estrogen receptor β action in the female cardiovascular system: a systematic review of animal human studies [Text] // T.Muka, K.G.Vargas, N Jaspers// Maturitas. – 2016. – v.86. – P.28-43.
113. Muroi, Y. A nael neuropeptide and neural pathway linking energy state and reproductive behavior [Text] / Y. Muroi, T. Ishii// Neuropeptides. – 2016. – V. 59. – P. 1-8.
114. Ofozu W.A. The role of oestrogen receptor beta (ER β) in the aetiology and treatment of type 2 diabetes mellitus [Text] / W.A. Ofozu, D.Mohamed, O. Corcoran et al.// Curr Diabetes Rev. – 2018. – V.14. – p.345-351.
115. Pacello, P.C., Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health [Text] / Pacello, P.C., Yela, D.A., Rabelo, S., et al.// Climacteric. – 2014. –17 (3). – P.42–47.
116. Palacios, S. Progesteron safety and tolerance in hormonal replacement therapy [Text] / S.Palacios, A. Mejia// Expert Opin. Drug. Saf. – 2016. – Vol.15. – N11. P.1515-1525.
117. Pekic, S. Diagnosis of endocrine disease: Expanding the cause of hypopituitarism [Text] / S.Pekic, V. Popovic// Eur.S.Endocrinol.- 2017. – N6. – P.269-282.

118. Pellegrini, V.A. Ovarian Insufficiency. [Electronic Resource] Available from: [<http://emedicine.medscape.com/article/271046-overview>], last accessed 10.06. 2020.
119. Pentz, I. Functional hypothalamic amenorrhea and its psychological correlates: a controlled comparison [Text] / I.Pentz, S. Nakic Rados// J. Reprod. Infant Psychol. 2017. – V.35. – N2. – P.137-149.
120. Pinkerton, J. V. Primary Ovarian Insufficiency [Text] // MSD Manual. — 2019.
121. Popat, V.B Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement [Text] /Popat, V.B., Calis, K.A., Kalantaridou, S.N., et al.// J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – P.3418–3426
122. Raftogianni, A. Deciphering the contributions of CRH Receptors in the brain and pituitary to stress-induced Inhibition of the Reproductive Axis [Text] / A. Raftogianni, L.S.Roth, D.Carcia-Gonzales// front. Mol. Neurosci. –2018. – V.112. – P.305.
123. Reddy Kilim, S. A comparative study of lipid profile and oestradiol in pregnant postmenopausal woman [Text] / S.Reddy Kilim, S.R. Chandala// J.Clin.Diag.Res. – 2015. – V.7. – №8. – P.1596-1598.
124. Rees M. EMAS position statements and clinical guides [Text] /M. Rees//Maturitas. – 2014. – Vol.77. – № 4. – P.303-304.
125. Rendina, D.N. Precipitous Dehydroepiandrosterone Declines Reflect Decreased Physical Vitality and Function [Text] / D.N.Rendina, C.D.Ryff, C.L.Coe// J.Gerontol.A.Biology Sci.Med.Sci// 2017. – V.72. – N6. – P.747-753.
126. Roeters van Lennep, J.E. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis [Text] / Roeters van Lennep, J.E., et al. // European journal of preventive cardiology. – 2016. – 23(2). – P. 178–186.

127. Rudnicka E., Kruszewska J., Smolarczyk R. Premature ovarian insufficiency – aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation [Text] / Rudnicka E., Kruszewska J., Smolarczyk R. // Prz Menopauzalny. – 2018. – 17 (3). – P. 105-108.
128. Rudolph, L. M. Action of Steroids: New Neurotransmitters[Text] / L.M.Rudolph, C.A. Cornil, M.A. Mihelman-Smith[et al]// Neurosci. – 2016. – V.36(45). – P.11449-11458.
129. Sarrol, P.M. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency [Text] / P.M.Sarrel, S.D.Sullivan, L.M.Nelson// Fertil. Steril. 2016. – V.106. – N7. – P.1580-1587.
130. Schulz, K.M. The organizing actions of adolescent gonadal steroid hormones on brain and behavioral development [Text] / K.M. Schulz, C.L.Sisk, // Neurosci. Biobehav. Rev. -2016. – Vol.70. – P.148-158.
131. Shadyal A.H. Ages at menarche and menopause and reproductive lifespan as predictors of exceptional, longevity in woman: the woman s health initiative [Text] / A.H. Shadyal, C.A.Macera, R.A.Shaffer// Menopause. – 2017. – V.24. – N1. – P. 35-44.
132. Shestakova IG, Radzinsky VE, Khamoshina MB. Occult form of premature ovarian insufficiency[Text] /Shestakova IG, Radzinsky VE, Khamoshina MB.// Gynecol Endocrinol. – 2016. – 32 (Suppl. 2). – P. 30–32.
133. Siddiqui A.N. Neuroprotective Role of Steroidal Sex Hormones An overview [Text] / Siddiqui A.N., Siddiqui N, R.A. Khan [et al.]// CNS Neurosci. Ther. – 2016. – V.22. – № 5. – P.342-350.
134. Silverman SL. Members of IOF Fracture Working Group Fracture healing: a consensus report from the International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group Osteoporos Int [Text] / Silverman SL, Kupperman ES, Bukata SV// 2016. – 27. – P.2197–2206.
135. Sullivan, S.D. Hormon replacement therapy in young woman with primary ovarian insufficiency in early premenopausal woman [Text] / S.D.

- Sullivan, P.M.Sarrel, L.M.Nelson//Fertil. Steril. – 2016. – V.106. N7. – P.1588-1599.
136. Taku,N. Time dependence of Radiation-induced Hypothalamic Pituitary Axis Dysfunction in Adult treated for Non-pituitary Intracranial Neoplasms [Text] / N.Taku, M.Gurnell, N.Burton, R.Jena// Clin. Oncol(R.Coll.Radiol). – 2017. – V.29. – N1. – P.34-41.
137. Tao X.Y. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality a meta-analysis [Text] / X.Y Tao, A.Z.Zuo, J.Q.Wang et al// Climacteric. -2016. – 19(1). – P.27-36.
138. Taylor, H.S. Effects of Oral vs Transdermal Estrogen Therapy on Sexual Function in Early Postmenopausal: Ancillary Study of the Cronos Early Esrtogen Prevention Study (KEEPS) [Text] / H.S.Taylor, A.Tol, A.Pal [et al.]// JAMA Intern. Med. – 2017. – V.177. N10. – P.1471-1479.
139. The 2017 Hormone therapy position statement of the North American Menopause Society [Text] / Menopause. – 2017. – 24(7). – P.728–753.
140. Topaloglu, A.K. Update on th genetic and Idiopathic Hypogonadotropic Hypjgonadism [Text] / A.K. Topaloglu//J. Clin. Res. Radiatr. Endocrinol. – 2017. – V.9. – Suppl2. – P.113-122.
141. Trenti A. Estrogen, angiogenesis, Immunity and cell metabolism: Solving the Puzzle [Text] / A. Trenti, S.Tedesco, C.Boscato et al.// Int.S.Mol. Sci. – 2018. – V.19(1). – pii: E859.
142. Vargas, K.J. The functions of estrogen receptors beta in female brain: A systematic review. [Text] /K.J.Vargas, J.Mulic, A.Zacigalic[et al.]// Maturitas. – 2016. – V.93. –P.43-57.
143. Vezzoli, V. The complex genetic basis of congenital hypogonadotropic hypogonadism [Text] / V/Vezzoli, P.Duminico, I. Bassi [et al.]// Minerva Endocrinol. -2016. – V.41. – N2. – P.223-239.
144. Vujovic, S Premature ovarian insufficiency: current point of view [Text] / Vujovic, S., et al.// Maturitas. –2015. – 81(1). – P. 108.

145. Wagner, K.H. Biomarkers of Aging: From function to molecular biology [Text] / K.H.Wagner, D.Cameron-Smith, B.Wessner, B.Franzce// *Nutrients*. – 2016. – V.8. – N6. – hii E.338.
146. Wang,N. Follicle-stimulating Hormone, Its association with Cardio metabolic Risk Factors, and 10-year Risk of Cardiovascular Disease in Postmenopausal woman [Text] / N.Wang, H.Shao, Y.Chen[et al.]// *J.Am.Heart. Assoc.* – 2017. – 6(9). – pii: e005918/
147. Webber, L. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency [Text] /Webber, L., et al. //*Human Reproduction* . – 2016. – 31(5). – P.926–937.
148. Wu X. Impact of Premature Ovarian Failure on Mortality and Morbidity among ChineseWomen. [Text] / Wu, X., Cai, H., Kallianpur, A., et al.// *PloS One*. – 2014. –V.9. – e89597.
149. Wu, T.T. Prognostic Value of Dedydroepiandrosterone Sulfate for patients with Cardiovascular disease: The systematic review and Metta-analyses [Text] // T.T.Wu, Y. Chen, Y. Zhou// *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – V.6. – N5. – pii e 004896.
150. Zekster, V.Y. Ultrasonic characteristic of uterus and ovaries in woman with hypogonadotropic hypogonadism befor and after gormonal therapy [Text] / V.Y.Zekster, I.A.Ilovayskaya, N.A.Mazerkina [et al.]//*Gynecol. Endocrinol.* - 2016. – V.32. – Suppl. 1. – P. 103.

Список публикаций по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

1-А Махмаджонова М.О. Клинические характеристики женщин позднего репродуктивного возраста с преждевременной яичниковой недостаточностью [Текст] / Камилова М.Я., Махмаджонова М.О // Международный научно-практический журнал Endless light in science. - 2022. С. 82-90

2-А Махмаджонова М.О. Влияние применения ангиопротективного препарата дипиридамола на сосудистые проявления у женщин с преждевременным старением яичников [Текст] / Махмаджонова М.О., Камилова М.Я // Научно-медицинский журнал «Симург» . – 2021. - №12 (4). - С. 38-42.

3-А Махмаджонова М.О. Преждевременная недостаточность яичников у женщин позднего репродуктивного возраста: обзор литературы [Текст] / Махмаджонова М.О.// Научно-медицинский журнал « Симург». - №14 (2). – 2022. С.143-150.

Статьи и тезисы в сборниках конференции

4-А Махмаджонова М.О., Состояние костной ткани у женщин позднего репродуктивного возраста[Текст] / Махмаджонова М.О. Комилова М.Ё. // Сборник статей ежегодной конференции(2019г) «Сахми занон дар рушди илм»(12.02.2020) - С. 250-251.

5-А Махмаджонова М.О. Особенности ультразвуковой диагностики преждевременной недостаточности яичников у женщин позднего репродуктивного возраста[Текст] / Гулакова Д.М., Ишан-Ходжаева Ф.Р., Махмаджонова М.О., Нарзуллаева З.Р.// Мать и дитя. - 2020 - №3 – С.18-22.

6-А Махмаджонова М.О. Особенности минерализации костной ткани у женщин позднего репродуктивного возраста (35-45 лет) с преждевременной яичниковой недостаточностью(29.10.2020) [Текст] / Махмаджонова М.О., Ишан-Ходжаева Ф.Р.// Мать и дитя. - 2020 - №3 – С.51-54.

7-А Махмаджонова М.О. Факторы риска ранних проявлений перименопаузальных расстройств у женщин позднего репродуктивного возраста. [Текст] / Махмаджонова М.О. // Материалы ежегодной XXVI-й научно-практической конференции «Новые направления развития медицинской науки и образования»(5 ноября 2020г.) – С.76-77.

8-А Махмаджонова М.О. Особенности проявления и лечения преждевременной яичниковой недостаточности женщин позднего репродуктивного возраста. [Текст] / Махмаджонова М.О.// Международная научная конференция «Перспективные научные исследования: теория, методология и практика применения». – (7 февраля 2023г) – С.6-12.

9-А Махмаджонова М.О. Диагностика преждевременной недостаточности яичников женщин позднего репродуктивного возраста. [Текст] / Махмаджонова М.О., Камилова М.Я., Гайратова Л.С.// Мать и дитя. - 2023 - №1 – С.33-38.