

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 2(78), p. 173–178.

Priešlaikinis kiaušidžių išsekimas

**Donata Saulė Vilšinskaitė¹
Žana Bumbulienė^{2,3}**

Santrauka

Priešlaikinis kiaušidžių išsekimas – klinikinė būklė, kuriai būdinga amenorėja arba oligomenorėja, padidėjęs gonadotropinių hormonų ir sumažėjęs estrogenų kiekis. Ši būklė pasireiškia 1 % moterų iki 40 metų amžiaus. Etiologija dažniausiai lieka neaiški, tačiau nustatyti genetiniai, autoimuniniai, infekciniai, jatrogeniniai veiksniai, turintys įtakos šiai ligai išsivystyti. Patogeneziškai svarbiausias yra priešlaikinis folikulų išsekimas arba jų funkcijos sutrikimas. Dažniausiai pacientės skundžiasi nereguliariomis arba išnykusiomis mėnesinėmis, nevaisingumu, kai kurias vargina estrogenų trūkumo sukelti negalavimai. Diagnozuojama remiantis anamneze, klinika, laboratoriniais tyrimais (folikulus stimuliuojančio hormono, liuteinizuojančio hormono, estradiolio, antimiulerinio hormono koncentracijos kraujo serume), ultragarsiniu tyrimu, etiologijai nustatyti skiriami genetiniai, tiotropinio hormono, laisvojo tiroksino kraujo serume, prolaktino, įvairių antikūnų tyrimai, komplikacijoms išsiaiškinti skiriamas kaulų mineralinio tankio matavimas DXA metodu. Būklę pirmiausia reikėtų diferencijuoti nuo nėštumo, taip pat nuo pogumburio ir hipofizės, endokrininių, jatrogeninių, reprodukcinių sistemų organų anatominė anomalijų. Gydoma pakaitine hormonų terapija, skiriama kontracepcija, kalcio bei vitamino D preparatai komplikacijoms išvengti. Taip pat siūloma psichologinė pagalba, nes dažnai nustatius diagnozę sutrinka moterų emocinė sveikata. Esant pirminiam kiaušidžių nepakankamumui pasitaiko atsitiktinių ovuliacijų ir išlieka nėštumo tikimybė, kitu atveju taikomi dirbtinio apvaisinimo būdai arba ieškoma kitų alternatyvų, pavyzdžiui, svarstoma įvaikinimo galimybė. Negydoma liga didina su estrogenų trūkumu susijusių komplikacijų – osteoporozės, kaulų lūžių, širdies ir kraujagyslių ligų, demencijos bei kognityvinių funkcijų sutrikimų riziką, todėl pacientės turėtų būti nuolat stebimos ir prireikus koreguojamas gydymas.

Reikšminiai žodžiai: amenorėja, nevaisingumas, folikulus stimuliuojantis hormonas, estradiolis, pakaitinė hormonų terapija, komplikacijos.

ĮVADAS

Priešlaikinis kiaušidžių išsekimas, žinomas ir kaip pirminis kiaušidžių nepakankamumas, – tai klinikinė būklė, pasireiškianti kiaušidžių veiklos nepakankamumu moterims iki 40 metų amžiaus. Sutrikęs mėnesinių ciklas paprastai yra pirmas priešlaikinio kiaušidžių išsekimo simptomas. Būdingas sumažėjęs estrogenų ir padidėjęs gonadotropinių – folikulus stimuluojančio ir liuteinizuojančio – hormonų kiekis. Esant priešlaikiniam kiaušidžių išsekimui kurį laiką vis dar vyksta hormonų gamyba, moteriai būna atsitiktinių ovuliacijų ir menstruacinių periodų, jos turi galimybę pastoti.

Priešlaikinė menopauzė – tai būklė, kai mėnesinės išnyksta iki 40 metų amžiaus ir moteris nebegali pastoti. Procesas yra negrįžtamas.

Priešlaikinė menopauzė – tai būklė, kai mėnesinės išnyksta iki 40 metų amžiaus ir moteris nebegali pastoti. Procesas yra negrįžtamas.

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas: saulevilsinskaite@gmail.com

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika
Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Obstetrics and Gynecology

³Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
Vilnius University Hospital Santaros klinikos

DARBO TIKSLAS

Išnagrinėti mokslinę literatūrą šios jauno amžiaus moteris smarkiai paveikiančios ginekologinės diagnozės tema, apžvelgti ligos epidemiologiją, etiologiją, rizikos veiksnius, diagnostiką, diferencinę diagnostiką, gydymą, komplikacijas, jų prevenciją bei pateikti išvadas remiantis moksline literatūra.

EPIDEMIOLOGIJA

Priešlaikiniu kiaušidžių išsekimu Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) serga 1 iš 1000 iki 30 metų moterų, 1 iš 250 iki 35 metų moterų ir 1 iš 100 iki 40 metų moterų [1]. JAV atliktos studijos duomenimis, priešlaikiniu kiaušidžių išsekimu serga 1 % kaukazičių, 1,4 % afroamerikiečių, 1,4 % ispanų, 0,5 % kinų, 0,1 % japonų tautybės moterų – taigi sergamumo skirtumai yra statistiškai reikšmingi ($p=0,01$) [2]. Idiopatinio priešlaikinio kiaušidžių išsekimo riziką didina cigarečių rūkymas, o mažina vėlyva menarchė, nereguliarios mėnesinės, ilgai trukęs maitinimas krūtimi [3].

ETIOLOGIJA

Savaiminio pirminio kiaušidžių funkcijos nepakankamumo priežastys dažniausiai yra nežinomos. Manoma, kad yra du mechanizmai, galintys turėti įtakos šiai patologijai atsirasti – folikulų išeikvojimas bei folikulų disfunkcija.

Esant folikulų disfunkcijai moteris turi daug pirminių folikulų, kurie atrodo visiškai normalūs, tačiau jų augimas ir ovuliacija yra sutrikę, nepaisant padidėjusio gonadotropinių hormonų kiekio. Tai gali sukelti folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) ir liuteinizuojančio hormono (LH) receptorių, G baltymo mutacijos, fermentų nepakankamumas, autoimuninis kiaušidžių pažeidimas [4].

Nepakankamas pirminių folikulų kiekis, pagreitėjusi folikulų atrezija ar toksinis aplinkos poveikis – tai folikulų išeikvojimo priežastys [4].

Genetiniai sutrikimai

X chromosomos anomalijos

Genetiškai pirminis kiaušidžių išsekimas yra siejamas su X chromosomos anomalijomis: nuo X chromosomos monosomijos iki įvairių X chromosomos delecijų ir translokacijų, sukeliančių specifines genų mutacijas.

X chromosomų anomalijų įvairovė rodo, jog priešlaikinio kiaušidžių išsekimo genetinės priežastys kaskart yra skirtingos [5].

X monosomija (Turnerio sindromas)

Tai dažniausiai pasitaikanti žmonių chromosominė anomalija [6]. Moterims būdingas mažas ūgis, kiaušidžių išsekimas, limfedema, širdies ir kraujagyslių bei inkstų anomalijos, hipertenzija, autoimuninis skydliaukės pažeidimas [7]. X chromosomos trumpojo peties (Xp) pakitimai sietini su mažo ūgio bei somatinėmis anomalijomis, o ilgojo peties (Xq) – su kiaušidžių nepakankamumu be somatinių pakitimų. Dažniausiai pacientėms būna pirminė amenoreja, tačiau retkarčiais pasitaiko atveju, kai moterų lytinis brendimas yra nesutrikęs, jos pastoja ir pagimdo, po to prasideda antrinė amenoreja [6]. Literatūros duomenimis, 3,8 % pacienčių, sergančių pirminiu kiaušidžių nepakankamumu, turi ir trigubos X chromosomos sindromą, kuris gali būti susijęs su autoimuniniu skydliaukės pažeidimu bei blogomis nėštumo baigtimis [8]. Turnerio sindromu sergančioms paauglėms, kurioms progresuoja kiaušidžių funkcijos nepakankamumas, yra suteikiama stimuliacijos ir kiaušinėlių šaldymo galimybė, kad vėliau jos galėtų susilaukti vaikų [9].

Fragilios X chromosomos sindromas

Šis sindromas yra dažniausia paveldima protinio atsilikimo priežastis, kuri būdinga vienam iš 4000 vyrų ir vienai iš 8000 moterų [10]. Jį sukelia CGG trinukleotidų pasikartojimo dažnio padidėjimas *FMR1* (angl. *Fragile X mental retardation* 1) gene, kuris yra Xq27.3 chromosomoje [11]. CGG pasikartojimo dažnis 55–200 kartų prisideda prie priešlaikinio kiaušidžių išsekimo pasireišimo [12]. Atliktas jaunesnių nei 40 metų 79 moterų klinikinis tyrimas parodė, jog CGG pasikartojimų dažnis 30–40 kartų gali būti naudojamas siekiant numatyti priešlaikinį kiaušidžių nepakankamumą nevaisingoms pacientėms [13]. Moterims, turinčioms *FMR1* geno premutaciją, yra 21 kartą didesnė priešlaikinio kiaušidžių nepakankamumo rizika, palyginti su šio geno neturinčiomis moterimis. Svarbu ir tai, kad esant šeiminiam priešlaikiniam kiaušidžių išsekimui 14 % moterų turi *FMR1* mutaciją, kai izoliuoto nepakankamumo atveju premutacijos dažnis siekia vos 2 % [14].

Galaktozemija – retas autosominiu recesyviuoju būdu paveldimas sutrikimas, kuris atsiranda dėl fermento galaktozės-1-fosfato uridiltransfera-

zės (GALT) trūkumo. Pirminio kiaušidžių nepakankamumo dažnis esant šiai genetinei anomalijai siekia 60–70 % [6].

Blefarofimozės, ptozės ir epicanthus inversus sindromas – autosominiu dominantiniu būdu paveldimas sutrikimas dėl *FOXL2* geno mutacijų. Jis yra dviejų tipų: pirmajam būdingas pirminis kiaušidžių nepakankamumas, o antrajam jis nebūdingas [15].

Steroidogeninių fermentų defektas. Estrogenų sintezę gali sutrikdyti įgimti *StAR*, *CYP 17* ir aromatazės fermentų defektai. Nėra estrogenų sukeliamo grįžtamojo slopinimo gonadotropiniams hormonams, jų koncentracija didėja, o tai gali sukelti pernelyg didelį pirminių folikulų augimą, dėl to didėja kiaušidžių apsisukimo bei kiaušidžių infarkto rizika, ypač pacientėms, kurių kraujo serume estrogenų koncentracija yra gerokai sumažėjusi [6].

Gonadotropinių hormonų receptorių disfunkcija – FSH ir LH yra svarbūs kiaušidžių folikulų vystymuisi ir brendimui. Jų genai yra 2p21 chromosomoje. FSH ir LH receptorių mutacijos yra susijusios su pirmine ir antrine amenoreja bei hipergonadotropiniu kiaušidžių išsekimu. Jis taip pat identifikuojamas esant G baltymo, kuris susijęs su FSH ir LH receptoriais, defektams. Šiuo atveju kartu gali pasireikšti pseudohipoparatiroidizmas bei hipotirodizmas [6].

Inhibino (INH) geno mutacijos – šis glikoproteinas svarbus kiaušidžių folikulų augimui, nes grįžtamuoju ryšiu kontroliuoja FSH. INH alfa genas susijęs su priešlaikiniu kiaušidžių išsekimu, pirmine bei antrine amenoreja, o INH beta B ir INH beta A genai įtakos tam neturi [16].

Autoimuninis pažeidimas. Kai nepavyksta nustatyti priešlaikinio kiaušidžių nepakankamumo priežasties, sakoma, kad tai yra idiopatinė šios ligos forma. Autoimuninės etiologijos hipotezė kyla tuomet, kai moteris kartu serga Adisono liga ir (ar) autoimuniniu ooforitu. 2–10 % pacienčių, kurioms yra priešlaikinis kiaušidžių išsekimas, turi autoimuninį antinksčių nepakankamumą ar (ir) Adisono ligą. Tačiau yra ir stiprus argumentas prieš autoimuninį kiaušidžių pažeidimą – nėra šių atvejų histologinio patvirtinimo (< 3 %), nors pasitelkiant gyvūnų modelius nustatomas panašus kiaušidžių folikulų išeikvojimas ir fibrozė kaip moters, sergančios priešlaikiniu kiaušidžių išsekimu. Darant prielaidą, jog pirminis kiaušidžių nepakankamumas yra heterogeninė liga ir kai kurios jos formos yra idiopatinės, sukeltos autoimuninio pažeidimo,

atsiveria platesnės tokių pacienčių gydymo galimybės. Mokslinėje literatūroje aprašyta sėkmingo ovuliacijas stimuliuojančio gydymo didelėmis gliukokortikoidų dozėmis atvejų [17]. Pirminis kiaušidžių nepakankamumas gali būti siejamas su sausos akies sindromu, *miastenia gravis*, reumatoidiniu artritu, sisteminė raudonąja vilklige [18]. Maždaug 3 % moterų pirminis kiaušidžių išsekimas įeina į I ir II tipo autoimuninio poliglandulinio sindromo sudėtį. I tipo sindromas yra autosominiu recesyviuoju būdu paveldimas sutrikimas, ir jį turinčių 60 % moterų nustatomas priešlaikinis kiaušidžių išsekimas, pasireiškiantis pirmine amenorėja. II tipo sindromas paveldimas autosominiu dominantiniu būdu ir yra siejamas su gonadų nepakankamumu 4 % pacienčių [6].

Chemoterapijos ir radioterapijos poveikis

Kiaušidžių funkcijos praradimas iškart po chemoterapijos ar radioterapijos yra vadinamas ūminiu kiaušidžių nepakankamumu ir jis gali būti laikinas. Pažeidimo stiprumui įtakos turi moters amžius, kai ji buvo gydoma nuo onkologinės ligos, vartotų chemoterapijų medikamentų grupė bei jų dozė. Nors didžiausią žalą kiaušidėms daro alkilinantieji vaistai bei prokarbazinas, kuo jaunesnei pacientei atliekama chemoterapija, tuo didesnė tikimybė, kad dalis folikulų išliks. Viso kūno, smegenų, pilvo, stuburo švitinimas didina ūminio kiaušidžių nepakankamumo riziką. Literatūros duomenimis, jei atliekama pilvo radioterapija, ypač naudojant daugiau nei 10 Gy, pažeidimo rizika dar labiau padidėja. Tokiu pačiu poveikiu pasižymi ir sudėtinė radiochemoterapija. Pacientės, kurioms po onkologinės ligos gydymo mėnesinių ciklai išlieka, vis vien turi padidėjusią pirminio kiaušidžių nepakankamumo riziką [19].

Infekcijos

Kiaušidės gali būti pažeistos persirgus parotitu, tuberkulioze, maliarija, vėjaraupiais, šigelioze, citomegalijos viruso (CMV) bei *Herpes simplex* viruso (HSV) infekcijomis. Literatūros duomenimis, kiaušidžių išsekimas pasireiškė 2–8 % moterų, sirgusių kiaušidės sukeltu ooforitu, tačiau ši būklė dažniausiai yra praeinanti [20, 21].

Rizikos veiksniai

Italijoje atlikto atvejo ir kontrolės tyrimo duomenimis, aukštas išsilavinimo lygis yra susijęs su priešlaikiniu kiau-

šidžių išsekimu ($p = 0,03$), tačiau jam įtakos neturi amžius, laikas, kada prasidėjo menarchė, oralinių kontraceptikų vartojimas [22]. Rizika didėja esant ilgoms ir nereguliarios mėnesinės, o rūkymo įpročiai jokios įtakos neturi [23]. Taip pat nustatytas ryšys tarp priešlaikinio kiaušidžių išsekimo ir mažesnio raudonos mėsos bei žuvies vartojimo [24].

Klinikiniai simptomai

Dažniausiai moterys skundžiasi nereguliariomis arba išnykusiomis mėnesinėmis ir nevaisingumu. Kai kurias vargina tik estrogenų trūkumo sukeliami simptomai: karščio pylimas, naktinis prakaitavimas, irzlumas, suprastėjusi koncentracija, sumažėjęs libido, skausmingi lytiniai santykiai, makšties sausumas. Tik nedaugeliui būdinga pirminė amenorėja [25].

Pacientės apžiūra

Pacientėms, kurioms yra ankstyva kiaušidžių nepakankamumo stadija, dažniausiai jokių fizinių pakitimų nerandama. Kartais būna sumažėjęs makšties išskyry kiekis, tačiau vaginalinio tyrimo metu radus įprastines išskyras negalima atmesti pirminio kiaušidžių nepakankamumo diagnozės. Atliekant bimanualinį tyrimą galima išuopti padidėjusias kiaušides, kartais būna Turnerio sindromui būdingų požymių. Apžiūrint pacientę svarbu atkreipti dėmesį į antinksčių nepakankamumui, skydliaukės, autoimuninėms ligoms būdingus požymius ir simptomus.

DIAGNOSTIKA

Pirminio kiaušidžių nepakankamumo diagnozės nustatymo kriterijai:

- Jaunesnė nei 40 metų moteris.
- Oligomenorėja arba amenorėja, kuri tęsiasi ne trumpiau kaip 4 mėnesius.
- Du kartus per vieną mėnesį randama padidėjusi FSH koncentracija, būdinga menopauziniam laikotarpiui [26].

Laboratorinė diagnostika

- Nėštumo testas – atliekamas vaisingo amžiaus moteriai, kuri skundžiasi amenorėja.
- Laboratoriniai tyrimai priešlaikinio kiaušidžių išsekimo diagnozei nustatyti:

- didelė FSH koncentracija (>30 IU/l);
- LH tyrimas – dažniausiai FSH kiekis yra didesnis nei LH, o jei kartu yra ir estradiolio reikšmingas sumažėjimas (<50 pg/ml), nelieta abejonės, kad kiaušidžių funkcija yra išsekusi;
- maža serumo estradiolio koncentracija (<50 pg/ml) [19, 25];
- anti-Müllerio hormono (AMH) koncentracijos sumažėjimas $<0,5$ ng/l (<1 ng/ml) [27].

Padidėjęs gonadotropinių hormonų (FSH ir LH) ir sumažėjęs serumo estradiolio kiekis leidžia nustatyti priešlaikinio kiaušidžių išsekimo diagnozę moterims, kurios yra jaunesnės nei 40 metų amžiaus ir skundžiasi 4–6 mėnesius trunkančia amenorėja.

AMH tyrimas. Nustatyti šio hormono koncentraciją yra labai naudinga tiriant kiaušidžių rezervą. Tyrimas naudojamas priešlaikinio kiaušidžių išsekimo, taip pat ir jatrogeninio, sukelto gydant onkologinę ligą, hipogonadotropinio hipogonadizmo bei polycistinių kiaušidžių sindromo diagnozei nustatyti. Jis yra itin specifinis kiaušidžių navikų, folikulomų, žymuo [28]. M. Grynberg ir kitų Prancūzijos kolegų atlikto perspektyviojo tyrimo, kuriame jie lygino AMH, estradiolio, FSH koncentraciją bei antrinių folikulų skaičių ir dydį trečiąją menstruacinio ciklo dieną, duomenimis, AMH koncentracija stipriai koreliuoja su antrinių folikulų skaičiumi ir nesi-keičia menstruacinio ciklo metu [29]. Stambulo universitete atliktas retrospektyvusis tyrimas parodė, jog AMH yra svarbiausias rodiklis diferencijuojant moteris, kurių tik FSH koncentracija yra padidėjusi, nuo tų, kurioms kartu yra ir priešlaikinis kiaušidžių išsekimas [30]. Literatūros duomenimis, AMH tyrimu bei specialiais matematiniais skaičiavimais galima nuspėti menopauzės amžių net labai jaunai moteriai daug anksčiau, nei bus jos paskutinis menstruacinis ciklas [28].

• Laboratoriniai tyrimai priešlaikinio kiaušidžių išsekimo etiologijai nustatyti:

- Kariotipo nustatymas – turėtų būti atliktas visoms moterims, kurioms diagnozuota hipogonadotropinė amenorėja. Dėl suvėžėjimo galimybės kiaušidės turėtų būti pašalinamos, jei randama Y chromosoma. X chromosomos molekuliniai citogenetiniai tyrimai reikšmingi paveldimoms molekulinėms anomalijoms išsiaiškinti [25].

- *FMR1* geno nustatymas visoms jaunoms pacientėms, turinčioms hipergonadotropinę amenorėją, nes iš jų 6 % turi *FMR1* premutaciją [25].

• Ultragarsinė diagnostika naudojama antralinių folikulų kiekiui nustatyti. Jų ypač sumažėja esant priešlaikiniam kiaušidžių išsekimui [20].

- Kiti laboratoriniai tyrimai:

- Laisvojo tiroksino kraujo serume, tiotropinio hormono (TTH) tyrimas, antikūnų prieš skydliaukės peroksidazę tyrimas – dažnai kartu randama skydliaukės patologija [25].

- Prolaktino koncentracijos nustatymas: šio hormono koncentracijos padidėjimas gali būti nereguliarių mėnesinių priežastis [20].

- Kaulų mineralinio tankio nustatymas DEXA metodu osteoporozės rizikai įvertinti [20].

- Kiaušidžių biopsija neindikuoja ma [25].

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Būtina pirminį kiaušidžių nepakanamumą atskirti nuo kitų priežasčių, galėjusių sukelti pirminę ar antrinę amenorėją. Lentelėje pateikiamos patologijos, nuo kurių reikėtų atskirti priešlaikinį kiaušidžių išsekimą [31].

GYDYMAS

Svarbu tinkamai informuoti pacientę, individualiai aptarti tyrimų rezultatus. Ši diagnozė yra traumuojanči, ypač jaunai pacientei. Reikėtų vartoti tokius terminus kaip „priešlaikinis kiaušidžių nepakanamumas“ ir vengti tokių kaip „priešlaikinė menopauzė“ bei suteikti moteriai pakankamai laiko, kad susitaikytų su diagnoze, ir tik tuomet svarstyti apie šeimos planavimo galimybes.

Medikamentinis gydymas

Pakaitinė hormonų terapija

Pakaitinė hormonų terapija (PHT) – tai gydymas tik estrogenais arba estrogenų ir progesteronu kartu. Sudėtinė terapija skiriama moterims endometriumo hiperplazijos prevencijai, o po histerektomijos gydoma tik estrogenais. Esant priešlaikiniam kiaušidžių išsekimui, PHT yra svarbi menopauzės simptomams slopinti, kaulų mineraliniam tankiui, seksualinei funkcijai išsaugoti, širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikai mažinti [20]. Priešlaikiniam kiaušidžių išseki-

Lentelė. Priešlaikinio kiaušidžių išsekimo diferencinė diagnostika
Table. Premature ovarian failure differential diagnoses

Būklė ar patologija, nuo kurios reikėtų atskirti pirminį kiaušidžių nepakanamumą	Pagrindiniai skirtumai
Nėštumas	Didelė chorioninio gonadotropino koncentracija
Jatrogeninės priežastys (chirurgija, onkoterapija, radioterapija, antidopaminerginiai vaistai)	Detalus anamnezės surinkimas
Pogumburio ir hipofizės ligos (hipofizės navikai, hiperprolaktinemia, Kalmano sindromas ir kt.)	Didelė prolaktino (PRL) ir maža ar normali gonadotropinų koncentracija, smegenų vaizdinių tyrimų duomenys, įrodantys pogumburio ir hipofizės patologiją
Nuo pogumburio priklausoma amenorėja, kurią sukelia stresas, intensyvi treniruotė, anoreksija, svorio netekimas, badavimas, sunki liga	Maža ar normali gonadotropinų koncentracija
Policistinės kiaušidės	Kiaušidžių ultragarsinio tyrimo duomenys, normali gonadotropinų ir didelė androgenų koncentracija
Steroidogenezės fermentų defektai (pvz., 21-hidroksilazės trūkumas)	Fizinio ir ultragarsinio antinksčių tyrimo duomenys, rodantys antinksčių patologiją, normali gonadotropinų, didelė androgenų ir AKTH koncentracija
Endokrininės sistemos sutrikimai (hipertiroidizmas, hipotiroidizmas, Kušingo sindromas)	Klinikiniai ir biocheminiai endokrininės sistemos sutrikimo duomenys, normali gonadotropinų koncentracija
Pacientės, kurios skundžiasi tik pirmine amenorėja:	
Anatominės reprodukcinės sistemos organų anomalijos, pvz., MRKH, Ašermano sindromas	Fizinio ir ultragarsinio tyrimo pakitimai, būdingi anatominėms anomalijoms, normali gonadotropinų koncentracija
Lytinės diferenciacijos sutrikimai (pvz., atsparumas androgenams, Swyer sindromas)	Fizinio ir ultragarsinio tyrimo pakitimai, kariotipo įvertinimas, androgenų ir AMH koncentracijos nustatymas

mui gydyti reikia skirti didesnes estrogenų dozes nei menopauzės amžiaus moterims. Pradinės estrogenų dozės turėtų atitikti mėnesinių ciklo folikulinės fazės viduryje esančias estrogenų koncentracijas (300–500 pg/ml). Tai atitiktų 75–100 g 17-beta-estradiolio turintis transderminis pleistras, 3–4 dozės estradiolio gelio kasdien arba 2–4 mg geriamojo estradiolio [32]. Mikronizuoto progesterono 100 mg arba 200 mg skiriama gimdos endometriumo hiperplazijos prevencijai. Rekomenduojama skirti geriamąjį „Femoston“ preparatą, kurio sudėtyje yra estradiolio ir didrogesterono [32]. Nėra atlikta klinikinių tyrimų, kuriais būtų nustatyta PHT trukmė priešlaikinį kiaušidžių išsekimą turinčioms pacientėms, tačiau rekomenduojama gydymą tęsti iki amžiaus, kai turėtų prasidėti natūrali menopauzė, t. y. vidutiniškai iki 52 metų amžiaus [20].

Moterys, sergančios priešlaikiniu kiaušidžių išsekimu, turi mažesnę androgenų kiekį, todėl reikėtų apsvaistyti pakaitinio gydymo androgenais galimybes, ypač pacientėms, kurių libido yra sumažėjęs. Gydymui gali būti naudojami transderminiai pleistrai arba poodiniai implantai. Testosterono koncentracija turėtų būti išlaikyta fiziologinio lygmens, kad sumažėtų šalutinių poveikių rizika [20].

Kontracepcija

Esant pirminiam kiaušidžių nepakanamumui išlieka savaiminės ovuliacijos ir nėštumo tikimybė (5–10 %) [20]. PHT neturi kontraceptinio poveikio, todėl su moterimis, kurios nenori susilaukti vaikų, reikėtų aptarti kontracepcijos galimybes. Sudėtinės kontraceptinės tabletės (SKT) rekomenduojamos pirmus penkerius metus nuo diagnozės nustatymo, vėliau skiriama PHT. Kontraceptines tabletes pataria vartoti nuolat, nedarant pertraukų, arba bent jau trumpinti behormonius laikotarpius. Rekomenduojama rinktis SKT, kurių sudėtyje yra natūralūs estrogenai: „Zoely“ (estradiolis su nomegestolio acetatu) arba „Qlaira“ (estradiolio valeratas su dienogestu) [32]. Intrauterinė sistema su levonorgestreliu („Mirena“, „Levosert“) taip pat užtikrina pakankamą kontracepciją ir endometriumo apsaugą [20, 33].

Nehormoninis gydymas

Pacientėms, kurios serga krūties ar endometriumo vėžiu arba kurioms yra didelė tromboembolinių komplikacijų rizika, gali būti skiriamas gydymas nehormoniniais preparatais: selektyviais serotonininio receptorių inhibitoriais, venlafaksinu, gabapentinu. Šie medikamentai gali šiek tiek sumažinti

estrogenų trūkumo sukeliamus simptomus. Tačiau duomenų apie šių preparatų veiksmingumą dar stinga, todėl kiekvienam konkrečiam atveju turėtų būti įvertinamas gydymo rizikos ir naudos santykis [20].

Psichologinė pagalba

Moterys, sergančios priešlaikiniu kiaušidžių išsekimu, turi padidėjusią nerimo ir depresijos riziką [20]. Nyderlanduose atliktas tyrimas parodė, kad moterų, sergančių priešlaikiniu kiaušidžių išsekimu, bendra savijauta ir seksualinė gerovė yra menkesnė, jos mažiau patenkintos savo lytiniu gyvenimu [34]. Pacientėms turėtų būti rekomenduota psichologo pagalba bei paramos grupės.

Specialistų konsultacijos

Endokrinologo konsultacija rekomenduojama esant hipotirozei arba antinksčių nepakankamumui. Psichologo konsultacija dažniausiai reikalinga jaunoms pacientėms. Specialistas padeda susitaikyti su žinia ir ieškoti tinkamiausių problemos sprendimo būdų. Esant paveldimiems genetiniams sindromams, reikalinga genetiko konsultacija.

Fizinis aktyvumas

Moterys turėtų būti skatinamos sportuoti po 30 minučių kasdien ir ne mažiau nei 3 kartus per savaitę. Ypač tinkami svorio ir jėgos pratimai tam, kad stiprėtų raumenys ir išliktų normali kaulinė masė.

Vaisingumo išsaugojimas

Kiaušidžių funkcija gali kuriam laikui grįžti 50 % moterų, todėl kartais atsiranda ovuliacija ir moteris gali pastoti [35].

Pacientėms, kurių kiaušidžių rezervas nustatant diagnozę nėra visiškai išsekęs, galima stimuliuoti ovuliaciją ir bandyti pastoti lytinių santykių metu ar intrauterinės inseminacijos

būdu. Yra duomenų apie atsinaujinančias ovuliacijas ir savaiminius nėštumus dėl dehidroepiandrosterono (DHEA) poveikio [35].

Prieš pradėdant vėžinių ligų chemoterapinį ar radioterapinį gydymą vaisingo amžiaus moteris turėtų konsultuoti vaisingumo specialistas. Prieš radioterapines procedūras kiaušidžių funkciją galima išsaugoti laparoskopškai perkėlus jas į kitą anatomicinę vietą, kad sumažėtų gaunama jų apšvita. Kitos vaisingumo išsaugojimo galimybės: kiaušidžių stimuliacija ir kiaušinėlių, embrionų arba kiaušidžių audinio šaldymas, kiaušidžių slopinimas GnRH medikamentais. Kiaušidžių audinio šaldymas vis dar laikomas eksperimentiniu metodu [33]. Jacques Donnez ir kolegės atliko klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 60 moterų po kiaušidžių audinio šaldymo ir vėlesnės jo ortotopinės autotransplantacijos. Vienuolika tyrimo dalyvių pastojo, iš jų šešios pagimdė dvylika sveikų naujagimių [36].

Visgi geriausi rezultatai gaunami po *in vitro* fertilizacijos su donorų oocitais – gyvų gimsta 30–40 % naujagimių [33]. Įvaikinimas taip pat yra alternatyva, kurią reikėtų su pacientėmis aptarti.

Kalcis ir vitaminas D

Abu svarbūs osteoporozės prevencijai. Dažniausiai kalcio, gaunamo su maistu, nepakanka, todėl pacientės, sergančios priešlaikiniu kiaušidžių nepakankamumu, turėtų gauti 1000 mg elementinio kalcio per dieną kartu su vitaminu D [20].

Kartu su kalciumu turėtų būti skiriama 800 IU vitamino D per parą [20]. Jei jo koncentracija kraujyje yra per maža, gydytojas turėtų paskirti didesnę paros dozę.

KOMPLIKACIJOS

Estrogenai padeda išlaikyti normalų kaulų mineralinį tankį, todėl esant hipostrogenemijai didėja osteoporozės

rizika. Pacientės, sergančios priešlaikiniu kiaušidžių išsekimu, turi mažesnę kaulų mineralinį tankį nei sveikos moterys [37], todėl joms yra statistiškai didesnė kaulų lūžių rizika [38]. Diagnozės nustatymo metu 27,7 % moterų turi osteopeniją, o 3,8 % – osteoporozę [20]. PHT padeda ją sumažinti. Bisfosfonatų, stroncio ir kitų medikamentų vartojimas osteoporozės prevencijai nėra įrodytas, taip pat nežinomas jų poveikis vaisiui, jei moteris savaime pastotų.

Moterys, sergančios priešlaikiniu kiaušidžių išsekimu, turi 80 % didesnę mirtingumo nuo išeminės širdies ligos riziką nei tos, kurioms menopauzė prasideda 49–55 metais. Ši rizika yra didesnė ir tų moterų, kurios niekada nevartojo estrogenų preparatų. Nustatyti širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksniai, susiję su pirminiu kiaušidžių nepakankamumu: endotelio funkcijos sutrikimas, neigiami lipidogramos pokyčiai, sumažėjęs jautrumas insulinui, metabolinis sindromas [20].

Pirminis kiaušidžių išsekimas siejamas su didesne demencijos rizika ir suprastėjusia kognityvine funkcija. Pakaitiniai estrogenai, vartojami iki 50 metų, gali sumažinti šią riziką [20].

IŠVADOS

Pirminis kiaušidžių nepakankamumas – traumuojanti diagnozė jauno amžiaus moteriai. Šią būklę reikia išsamiai diagnozuoti ir nedelsiant gydyti, kad būtų galima išvengti estrogenų trūkumo sukeliamų simptomų bei komplikacijų. Pirminį kiaušidžių nepakankamumą reikėtų skirti nuo priešlaikinės menopauzės, kurios metu kiaušidžių išsekimas yra negrįžtamas ir moteris niekada nebegali pastoti, o esant pirminiam kiaušidžių nepakankamumui apie 50 % moterų išlieka savaiminių ovuliacijų bei nėštumo tikimybė. Kitu atveju, norint susilaukti vaikų, siūlomos pagalbinio apvaisinimo galimybės arba kitos alternatyvos. ♦

Gauta: 2017 11 07
Priimta spaudai: 2018 06 28

Summary

PREMATURE OVARIAN FAILURE

Donata Saulė Vilšinskaitė, Žana Bumbulienė

Premature ovarian failure is a clinical condition, which occurs in 1% of women aged 40 and over, and is often characterised by amenorrhea or oligomenorrhea, increased levels of gonadotropic hormones, and decreased estrogen levels. The etiology is usually left unclear, but

the genetic, autoimmune, infectious, iatrogenic factors that influence the development of this disease are determined. Pathogenetically, premature follicular depletion or dysfunction is most important. In most cases, women complain about the irregularity or disappearance of menstru-

ation, about infertility, and some suffer from estrogen deficiency. The diagnosis is based on clinical history, symptomatology, laboratory tests (follicle-stimulating and luteinising hormone tests, estradiol, the level of Anti-Müllerian hormone in the blood serum), ultrasound examination; for the clarification of etiology some methods are used: genetic and thyrotropic hormone tests, free thyroxine in the blood serum, prolactin and various tests for antibodies, DEXA method for bone mineral density is ap-

plied to search for complications. Differentiation should be made from pregnancy as well as from anatomical abnormalities of the hypothalamus-pituitary gland, endocrine, iatrogenic, and reproductive organs. A treatment with hormone replacement therapy, contraception, calcium, and vitamin D supplements for the prevention of complications is prescribed. Psychological help is also suggested, be-

cause usually women's emotional health after the diagnosis becomes disrupted. During primary ovarian failure, women have an occasional ovulation and the pregnancy probability remains, otherwise artificial insemination is used or alternatives are sought, such as the possibility of adoption. If the disease is not treated it increases the risk of estrogen deficiency-related complications such as osteoporosis, bone

fracture, cardiovascular diseases, dementia, and cognitive impairment. Thus, patients should be monitored regularly and, if necessary, the treatment should be adjusted.

Keywords: amenorrhoea, infertility, follicle-stimulating hormone, estradiol, hormone replacement therapy, complications.

LITERATŪRA

- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604–6.
- Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod* 2003; 18: 199–206.
- Chang SH, Kim CS, Lee KS, Kim H, Yim SV, Lim YJ, et al. Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause. *Maturitas* 2007; 58: 19–30.
- Rafique S, Sterling EW, Nelson LM. A new approach to primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39(4): 567–86.
- Zinn AR. The X chromosome and the ovary. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8(1): S34–6.
- Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril* 2011; 5(2): 54–65.
- Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, Flejter WL, Gardner HA, Guerra R, et al. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. *Am J Hum Genet* 1998; 63(6): 1757–66.
- Goswami R, Goswami D, Kabara M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril* 2003; 80(4): 1052–4.
- Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G. Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2010; 94(2): 753.e15–9.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion No. 338: Screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol* 2006; 107(6): 1483–5.
- Van Esch H. The fragile X permutation: new insights and clinical consequences. *Eur J Med Genet* 2006; 49(1): 1–8.
- Hagerman RJ, Hagerman PJ. The fragile X permutation: into the phenotypic fold. *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12(3): 278–83.
- Ficicioglu C, Yildirim G, Attar R, Kumbak B, Yesildaglar N. The significance of the number of CGG repeats and autoantibodies in premature ovarian failure. *Reprod Biomed Online* 2010; 20(6): 776–82.
- Sherman SL. Premature ovarian failure in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 97(3): 189–94.
- De Baere E, Dixon MJ, Small KW, Jabs EW, Leroy BP, Devriendt K, et al. Spectrum of FOXL2 gene mutations in Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome (BPES) families demonstrates a genotype-phenotype correlation. *Hum Mol Genet* 2001; 10(15): 1591–600.
- Dixit H, Deendayal M, Singh L. Mutational analysis of the mature peptide region of inhibin genes in Indian women with ovarian failure. *Hum Reprod* 2004; 19(8): 1760–64.
- Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997; 18(1): 107–34.
- Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny* 2016; 15(4): 210–4.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG Committee opinion No. 605: Primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 193–7.
- Maclaran K, Panay N. Premature ovarian failure. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37: 35–42.
- Morrison JC, Givens JR, Wiser WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975; 26: 655–9.
- Testa G, Chiaffarino F, Vegetti W, Nicolosi A, Caliai I, Alagna F, et al. Case-control study on risk factors for premature ovarian failure. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51(1): 40–3.
- Progetto Menopausa Italia Study Group. Premature ovarian failure: frequency and risk factors among women attending a network of menopause clinics in Italy. *BJOG* 2003; 110(1): 59–63.
- Ghassemzadeh A, Farzadi L, Beyhaghi E. Premature ovarian failure risk factors in an Iranian population. *Int J Gen Med* 2012; 5: 335–8.
- Robert W, Rebar MD. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1355–63.
- Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360(6): 606–14.
- Jankowska K. Premature ovarian failure. *Menopause Rev* 2017; 16(2): 51–6.
- Kruszynska A, Slowinska-Srzednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Prz Menopauzalny* 2017; 16(2): 47–50.
- Grynberg M, Genro V, Gallot V, El-Ali A, Frydman R, Fanchin R. Early follicle development during the luteal-follicular transition affects the predictability of serum follicle-stimulating hormone but not antimüllerian hormone levels on cycle day 3. *Fertil Steril* 2010; 94(5): 1827–31.
- Sahmay S, Usta TA, Erel T, Atakul N, Aydogan B. Elevated LH levels draw a stronger distinction than AMH in premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2014; 17(2): 197–203.
- Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 9.
- Panay N. Update on Global POI Registry. Proceedings of the 14th European Congress of Pediatric and Adolescent Gynaecology EURAPAG 2017; 2017 Jun 7–10, Vilnius, Lithuania.
- Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health* 2014; 6: 235–43.
- Van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, Lambalk CB, Braat DD, van Kasteren YM. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008; 15(1): 23–31.
- Mamas L, Mamas E. Premature ovarian failure and dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2009; 91(2): 644–6.
- Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013; 99(6): 1503–13.
- Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1998; 91(1): 12–5.
- Van Der Voort DJ, van Der Weijer PH, Barentsen R. Early menopause: increased fracture risk at older age. *Osteoporos Int* 2003; 14: 525–30.