

УДК 616-018.4:612.014-073.432.19

DOI 10.24144 / 1998-6475.2023.62.47-57

ПЕРЕДЧАСНА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯЄЧНИКІВ ПРИ МОЗАЇЧНІЙ ФОРМІ СИНДРОМУ ТЕРНЕРА

Корчинська О. О., Хаща І. І., Міцода Р. М., Шуміліна Т. Р.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород

Резюме. Вступ. Синдром Тернера (ТС) – це хромосомне захворювання, яке вражає приблизно 1 з 2500 новонароджених дівчаток і характеризується частковою або повною відсутністю другої Х-хромосоми. Залежно від каріотипу ТС асоціюється з первинною недостатністю яєчників (ПНЯ). Приблизно 50% дівчат з мозаїчним каріотипом 45, X/46, XX можуть мати нормальне статеве дозрівання, але лише 5–10% жінок із ТС можуть завагітніти без донорства яйцеклітини. У цьому огляді ми оцінимо клінічне використання маркерів функції яєчників у пацієнтів із ТС, базуючись на довготривалих дослідженнях сироваткових концентрацій репродуктивних гормонів, морфології яєчників у здорових жінок і пацієнтів із ТС, ми оцінимо, як їх можна застосовувати в клінічних умовах. Це важливо під час консультування пацієнтів та їхніх сімей щодо майбутньої функції яєчників, необхідної для статевого дозрівання та фертильності. Крім того, ми повідомимо про 20-річний досвід переходу від педіатричної, гінекологічної та дорослої ендокринологічної допомоги.

Мета дослідження. Вивчити механізм передчасної недостатності яєчників при мозаїчній формі синдрому Тернера.

Матеріали та методи. Використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, а також семантичного групування відносно передчасної недостатності яєчників при мозаїчній формі синдрому Тернера. Ми надали пріоритет великомасштабним, рандомізованим контрольованим дослідженням і систематичним оглядам. Усі документи, знайдені на різноманітних офіційних веб-сайтах, були проаналізовані, а зібрану інформацію порівняли і згрупували.

Результати досліджень. Дівчата з ТС мають підвищений ризик передчасної недостатності яєчників. У багатьох із цих пацієнтів діагноз діагностують у підлітковому віці. Дослідження морфології яєчників і репродуктивних гормонів у здорових дівчат підтверджують, що АМГ виробляється гранульозними клітинами, що оточують малі фолікули яєчників. Навіть до початку статевого дозрівання ці фолікули безперервно поповнюються з пулу примордіальних фолікулів незалежно від стимуляції гонадотропінами. Обмежені дані свідчать про те, що АМГ є унікальним предиктором передчасної недостатності яєчників у пацієнток із мозаїчною формою синдрому Тернера із ризиком прискореної втрати фолікулів. Тому АМГ є ключовим параметром при консультуванні пацієнток та їхніх родин щодо майбутньої функції яєчників.

Висновки. 1. Механізм передчасної недостатності яєчників при мозаїчній формі синдрому Тернера полягає в апоптозі, спричиненому порушенням злиття гомологічних хромосом у мейозі I. 2. Варіації АМГ у дівчаток вказують на кількість первинних фолікулів, що залишилися. АМГ не передбачає конкретного віку менопаузи для даної жінки, а також низький рівень АМГ не пов'язаний зі зниженою здатністю до запліднення у молодих здорових жінок. 3. Каріотип пацієнтки, а також послідовна оцінка циркулюючих рівнів інгібіну В і ФСГ можуть збільшити прогностичну цінність функції яєчників даної пацієнтки. Ця інформація є важливою при розгляді питання про користь пацієнтки від кріоконсервації яєчників.

Ключові слова: синдром Тернера, недостатність яєчників, фертильність, антимюллерів гормон (АМГ), ФСГ (фолікулостимулюючий гормон), інгібін В.

Premature ovarian failure in the mosaic form of Turner's syndrome

Korchynska O.O., Khashcha I.I., Mitsoda R.M., Shumilina T.R.

Abstract. Introduction. Turner syndrome (TS) is a chromosomal disorder that affects approximately 1 in 2,500 female newborns and is characterized by partial or complete absence of the second X chromosome. Depending on the karyotype, TS is associated with primary ovarian failure (PON). Approximately 50% of girls with mosaic karyotype 45, X/46, XX can have normal puberty, but only 5-10% of women with TS can become pregnant without egg donation. In this review, we will evaluate the clinical use of ovarian function markers in TS patients. Based on long-term studies of serum concentrations of reproductive hormones as well as ovarian morphology



in healthy women and patients with TS, we will evaluate how these can be applied in the clinical setting. This is important when counseling patients and their families regarding future ovarian function necessary for puberty and fertility. In addition, we will report on 20 years of experience transitioning from pediatric, gynecological, and adult endocrinology care.

Goal. To study the mechanism of premature ovarian failure in the mosaic form of Turner's syndrome.

Materials and methods. The methods of bibliographic and content analysis of the literature, comparative approach and synthesis, as well as semantic grouping in relation to premature ovarian failure in the mosaic form of Turner's syndrome were used. We prioritized large-scale, randomized controlled trials and systematic reviews. All documents found on various official websites were analyzed, and the collected information was compared and grouped.

The results. Girls with TS have an increased risk of premature ovarian failure. Many of these patients are diagnosed in adolescence. Studies of ovarian morphology and reproductive hormones in healthy girls confirm that AMH is produced by granulosa cells surrounding small ovarian follicles. Even before the onset of puberty, these follicles are continuously replenished from the pool of primordial follicles regardless of gonadotropin stimulation. Limited data suggest that AMH is a unique predictor of premature ovarian failure in patients with mosaic Turner syndrome at risk of accelerated follicular loss. Therefore, AMG is a key parameter in counseling patients and their families regarding future ovarian function.

Conclusions. 1. The mechanism of premature ovarian failure in the mosaic form of Turner's syndrome consists in apoptosis caused by a violation of the fusion of homologous chromosomes in meiosis I. 2. AMH variations in girls indicate the number of remaining primary follicles. AMH does not predict a specific age of menopause for a given woman, and low AMH levels are not associated with reduced fertility in young, healthy women. 3. The patient's karyotype, as well as the consistent assessment of circulating levels of inhibin B and FSH can increase the prognostic value of the ovarian function of this patient. This information is important when considering the question of the patient's benefit from ovarian cryopreservation.

Key words: Turner's syndrome, ovarian failure, fertility, anti-Mullerian hormone (AMH), FSH (follicle-stimulating hormone), inhibin B.

Вступ

Різні патологічні стани викликають ранню втрату фолікулів яєчників, що призводить до відсутності або припинення статевого дозрівання, первинної та вторинної аменореї (передчасна недостатність яєчників, POI). Найпоширенішим спадковим станом прискореної втрати фолікулів є синдром Тернера (ТС), який вражає приблизно 1:2500 жінок [1].

Через повну або часткову втрату однієї X-хромосоми в усіх клітинах (наприклад, 45,X) або частині клітин (мозаїцизм, наприклад 45,X/46,XX), пацієнти з ТС страждають на різний ступінь внутрішньоутробної втрати фолікулів [2]. Однак оцінити діяльність яєчників у дівчаток є складним завданням, а ще важче передбачити майбутню функцію яєчників

Мета дослідження

Вивчити механізм передчасної недостатності яєчників при мозаїчній формі синдрому Тернера.

Матеріали та методи

Використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, а також семантичного групування відносно передчасної недостатності

яєчників при мозаїчній формі синдрому Тернера. Ми надали пріоритет великомасштабним, рандомізованим контрольованим дослідженням і систематичним оглядам. Усі документи, знайдені на різноманітних офіційних веб-сайтах, були проаналізовані, а зібрану інформацію порівняли і згрупували.

Результати досліджень

Якщо ТС діагностовано в дитинстві, пацієнти та їхні родини часто хвилюються щодо майбутнього репродуктивного потенціалу. Чи будуть вони розвиватися так само, як їхні однолітки-підлітки? Чи вступлять вони в статеве дозрівання без замісної гормональної терапії? Чи завагітніють вони врешті-решт? Зростаючий рівень успіху кріоконсервації яєчників для майбутньої фертильності у дівчаток при неефективності терапії спонукав до подібних протоколів у пацієнтів із ТС. В експериментальних умовах було проведено кріоконсервацію тканини яєчників, і важливо пропонувати кріоконсервацію лише пацієнтам із наявністю фолікулів яєчників.

Вважається, що механізм передчасної недостатності яєчників при мозаїчній формі синдрому Тернера полягає в апоптозі, спричиненому порушенням злиття гомологічних хромосом у мейозі I (рис. 1).

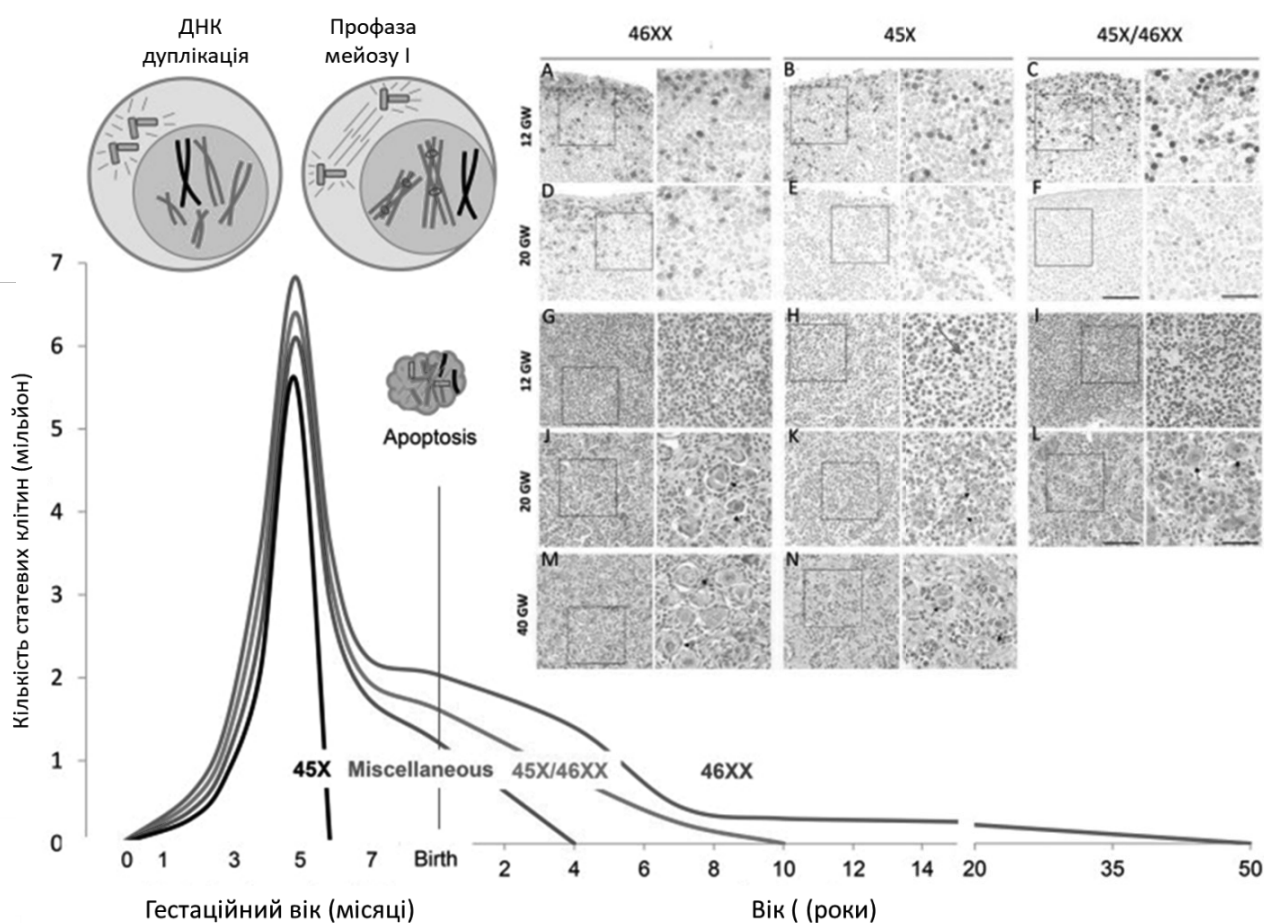


Рис. 1. Залежність прискореної втрати фолікулів від каріотипу TS [3].

Гістологічні зразки A-N: на ранньому етапі внутрішньоутробного життя є багато OCT4 (Octamer Binding Transcription Factor 4-октамер-зв'язуючий транскрипційний фактор) позитивних оогоній, присутніх у 45, X яєчниках (B), але багато статевих клітин дегенерують з маленькими ядрами та тонким шаром цитоплазми (H). Пізніше під час вагітності примордіальні та малі зростаючі фолікули присутні в здоровому яєчнику (J+M), тоді як соматичні клітини та фібробласти у великій кількості присутні в 45, X яєчнику (K+N). Нижче показано схематичне зображення кількості статевих клітин у здорових жінок (46,XX, сіра лінія) від раннього

внутрішньоутробного життя до періоду менопаузи; дані на основі Baker et al. [3].

Крім транзиторного гонадотропного сплеску в новонароджених, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова (ГГЯ) вісь знаходиться в стані спокою до початку статевого дозрівання, дозволяючи лише гонадотропін-незалежному росту фолікулів, які досягають малих антральних стадій. Таким чином, у пацієнток із ТС є звичайна відсутність негативного зворотного зв'язку та, як наслідок, гіпергонадотропний гіпогонадізм не є очевидними до очікуваного початку пубертатного періоду (рис. 2).

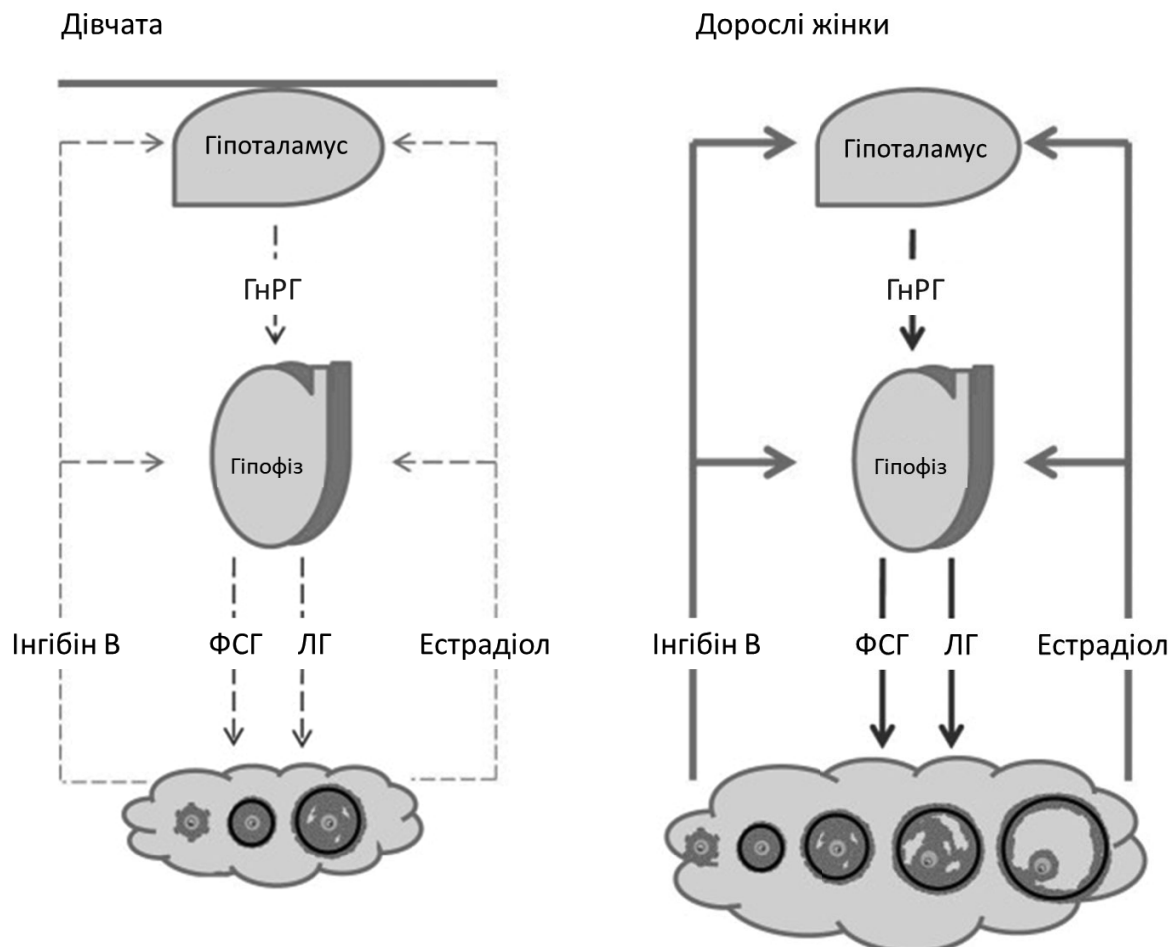


Рис. 2. Гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова (ГГЯ) вісь [4].

Діяльність гіпоталамуса і гіпофіза регулюється негативним зворотним зв'язком гормонів яєчників (праворуч). Вісь ГГЯ центрально гальмується в дитинстві (зліва). Фолікули переважно обмежені стадіями, що ростуть незалежно від стимуляції ФСГ. Лише іноді відбувається індукований ФСГ ріст фолікула.

Сьогодні найкращим вибором у якості маркера ледь помітної активності яєчників є антимюллерів гормон (АМГ), який виробляється клітинами гранульози в маленьких зростаючих фолікулах [5]. Альфред Йост був першим, хто припустив, що речовина, яка виробляється з статевих залоз, що розвиваються у плода чоловічої статі, відповідає за регресію Мюллерових проток (проток яєчників, матки та проксимальної третини піхви) [6]. Цим гормоном є АМГ, який виробляється незрілими клітинами Сертолі в плоді чоловічої статі. Він кодується геном АМН, що розташований на хромосомі 19p13.3. АМН діє через єдиний трансмембранний рецептор АМН типу 2 (AMHR2), що призводить до фосфори-

лювання Smad 1/5/8, який потрапляє в ядро та регулює транскрипційну активність.

У жінок циркулюючий АМГ походить виключно з яєчників. Функція АМГ не повністю з'ясована, але мишачі моделі та дані *in vitro* людини вказують на те, що АМГ пригнічує ріст фолікулів, а також активність ароматази, індуковану ФСГ. Дані підтверджують стимулюючу дію АМГ на преантральний ріст фолікулів (рис. 3). Таким чином, продукція та вплив АМГ залежать від стадії фолікула, і АМГ відіграє важливу роль як воротаря для індукованого ФСГ дозрівання фолікула, виробництва естрадіолу, і як регулятор відбору домінантного фолікула в пізній фолікулярній фазі менструального циклу. У людей рідкісні мутації гена, що кодує АМН, призводять до передчасної недостатності яєчників. Були запропоновані екстрагональні ефекти АМГ, і АМГ може відігравати певну роль у посиленні пульсації ЛГ, залежної від ГнРГ. Рівні циркулюючого АМГ зазвичай підвищені у пацієнтів із СПКЯ і гранульозоклітинними пухлинами.

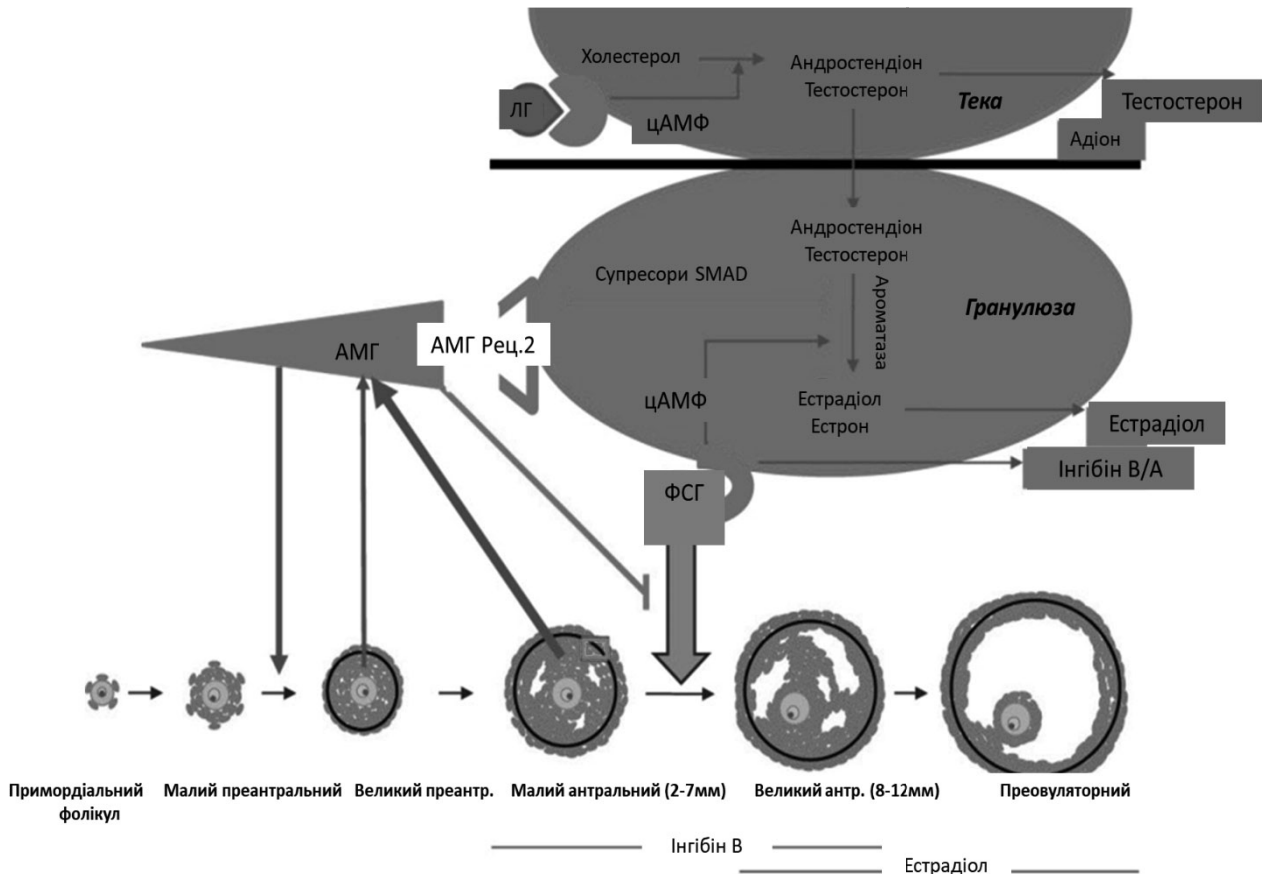


Рис. 3. Модель утворення та дії АМГ [7].

АМГ виробляється гранульозними клітинами малих зростаючих фолікулів. Він пригнічує індукований ФСГ ріст фолікулів, а також індуковану гонадотропінами ароматизацію андрогенів до естрогенів.

Унікальне утворення АМГ із фолікулів, що ростуть незалежно від ФСГ-стимуляції, має кілька клінічних переваг. Циркуючі концентрації АМГ є відносно стабільними протягом менструального циклу. Рівні АМГ відображають кількість примордіальних фолікулів, що становлять оваріальний резерв. АМГ знижується $\approx$ у 30% при застосуванні оральних контрацептивів і у 50% під час вагітності. У здорових дорослих жінок рівень АМГ корелює з кількістю антральних фолікулів. Отже, у здорових дорослих жінок циркулюючий АМГ є прогностичним показником тривалості репродуктивного життя. Жінки з віковим низьким АМГ, як правило, вступають у менопаузу раніше, ніж жінки з вищим АМГ.

Гістологічні дослідження свідчать про те, що кількість фолікулів на різних стадіях знаходиться в рівновазі; тобто жінка з великою кількістю примордіальних фолікулів має більше преантральних і антральних фолікулів порівняно з жінкою з меншою кількістю примордіальних фолікулів.

У пацієнтів із ТС каріотип тісно пов'язаний зі станом яєчників; тобто ризик передчасної недостатності яєчників (POI) найвищий у моносомних пацієнтів порівняно з каріотипами з мозаїцизмом, включаючи здорову клітинну лінію (45,X/46,XX) або ізохромосоми. Вважається, що механізмом, який прискорює втрату статевих клітин, є апоптоз, спричинений порушенням злиття гомологічних хромосом у мейозі I. На ранньому етапі внутрішньоутробного життя, коли перші ооцити вступають у диплотову стадію мейотичної профазі I, в яєчниках 45,X присутні досить багато оогоній, але чимало зі статевих клітин дегенеруються з конденсованими ядрами й тонким шаром цитоплазми (рис. 1, стрілка в розділі Н). Пізніше, під час вагітності, в здоровому яєчнику присутні первісні й малі зростаючі фолікули (рис. 1, J+M), тоді як в яєчнику 45,X (рис. 1, K+N) присутні велика кількість соматичних клітин і фібробластів, а фолікули майже відсутні [6].

Теоретично втрата фолікулів залежить від конкретного каріотипу Тернера: пацієнтки з 45,X часто народжуються з атрезованими яєчниками (рис. 1, чорна лінія), тоді як пацієнтки з мозаїчною формою, включаючи здорову лінію клітин (45,X/46,XX) мають приблизно 50%



шансів на спонтанне настання статевого дозрівання. Усі інші каріотипи Тернера, зумовлені структурними аномаліями однієї Х хромосоми, називаються різними і мають проміжний шанс збереження функції яєчників (рис. 1).

Ступінь мозаїцизму, оцінюваного в 30 лейкоцитах, може не повністю відображати гонадний мозаїцизм. Це також стосується випадків, коли пацієнтам діагностують його пренатально за допомогою неінвазивного пренатального тестування, амніоцентезу, біопсії ворсин хоріона або ДНК плоду в зразку крові матері. Крім того, різні тканини одного пацієнта – і навіть різні клітини одного яєчника можуть проявляти різний ступінь мозаїцизму [7]. Таким чином, частка уражених клітин у периферичній крові не завжди є прогностичною для решти примордіальних фолікулів. Це може пояснити випадки явно моносомних пацієнтів із збереженою функцією яєчників. Є навіть повідомлення про 45,X пацієток із багатоплідною вагітністю. Пацієнтки з різними каріотипами мають проміжний шанс зберегти активність яєчників, але з обмеженої кількості пацієнтів із певними генотипами неможливо уточнити, чи певні локуси більш схильні до передчасної недостатності яєчників, ніж інші. Пацієнти з ТС, включно з матеріалом Y-хромосоми, мають ризик розвитку гонадобластоми, тому рекомендується гонадектомія, хоча ступінь ризику все ще належить точно встановити [7].

Таким чином, каріотип на основі ДНК лейкоцитів може вводити в оману щодо ступеня дисгенезії яєчників. Каріотип є сильним індикатором ступеня дисгенезії яєчників, але додаткові маркери необхідні для оцінки функції яєчників у дівчаток із ТС.

Детальна магнітно-резонансна томографія (МРТ) і трансабдомінальне ультразвукове дослідження (ТАУС) кількості фолікулів яєчників у здорових дівчат показали, що малі антральні фолікули присутні в усіх дівчат у препубертатному віці. Великі фолікули були присутні після початку статевого дозрівання, і кількість великих фолікулів збільшувалась із прогресуванням статевого дозрівання. Ці знання морфології яєчників важливі для інтерпретації циркулюючих рівнів репродуктивних гормонів у дитинстві. Пубертатна реактивація осі ГГЯ і підвищення рівня гонадотропінів є важливими для дозрівання фолікулів у великі антральні, відповідальні за утворення стероїдних гормонів. Таким чином, інгібін В та естрадіол (вироблені гранульозними клітинами), а також тестостерон і андростендіон

(вироблені тека-клітинами) сильно корелюють із кількістю великих фолікулів, незалежно від стадії статевого дозрівання.

Ці морфологічні дані та їх зв'язок із рівнем гормонів пояснюють клінічні проблеми, з якими стикається педіатр під час оцінки активності яєчників під час спокою осі ГГЯ у дівчаток. Тому рівень репродуктивних гормонів у дитинстві такий же, як і у здорових дівчат; тобто низькі рівні ЛГ і ФСГ з гіпофіза, а також низькі або незначні рівні інгібіну В і естрадіолу, що виробляються гранульозними клітинами, що оточують більші антральні фолікули. Таким чином, у нашому дослідженні рівнів репродуктивних гормонів у хворих на ТС протягом дитинства, гонадотропіни не були підвищені у більшості пацієнтів, у яких не виникло спонтанне статеве дозрівання. Рівень ФСГ підвищений у молодих пацієнтів із синдромом Тернера у препубертатному віці до 6 років. Одноразове вимірювання невизначеного інгібіну В було поширеним у здорових дівчат і, отже, не дуже специфічним предиктором відсутності початку статевого дозрівання у пацієнтів із ТС. Проте повторні зразки крові підвищили ймовірність виявлення активності яєчників шляхом виявлення інгібіну В, що виробляється випадково дозрілим великим фолікулом.

Запровадження ультрароздільної рідинної хромато-мас-спектрометрії (LCMS/MS) свідчить про те, що естрон (Е1) можна виміряти у більшості здорових дівчат препубертатного віку. Для оцінки прогностичної цінності цих біомаркерів необхідні подальші дослідження концентрацій естрогену та естрадіолу в кровообігу (LCMS/MS) у дівчат із ТС. Незважаючи на те, що ультрароздільні методи РХМС/МС дозволяють вимірювати низькі рівні циркулюючих андрогенів, ці гормони спільно виробляються наднирковими залозами і тому не є специфічними для діяльності яєчників [8].

Навіть після спонтанного настання статевого дозрівання та/або менархе оцінка функції яєчників залишається клінічною проблемою. Нерегулярні ановуляторні цикли переважають у здорових дівчат до 2-3 років після менархе. Крім того, репродуктивні гормони можуть залишатися в межах норми до того, як ПНЯ стане клінічно очевидною, незважаючи на значне виснаження оваріального резерву [8].

Таким чином, у дитинстві клінічне використання гонадотропінів з більших фолікулів яєчників (інгібін В, естрадіол, тестостерон і андростендіон) перешкоджає центральному інгібуванню осі ГГЯ.

Однак під час клінічного спостереження повторні оцінки до початку статевого дозрівання можуть виявити активність яєчників (рівень інгібіну В) або гіпергонадотропний гіпогонадізм (підвищений рівень ФСГ).

Цікаво, що циркулюючий АМГ відображає кількість малих і середніх антральних фоліку-

лів у здорових дівчат перипубертатного віку. Таким чином, АМГ є унікальним маркером активності яєчників під час спокою осі ГГЯ в середньому дитинстві [8].

Було встановлено перший контрольний діапазон АМГ у жінок. Він базувався на 926 здорових жінках від народження до 69 років (рис. 4).

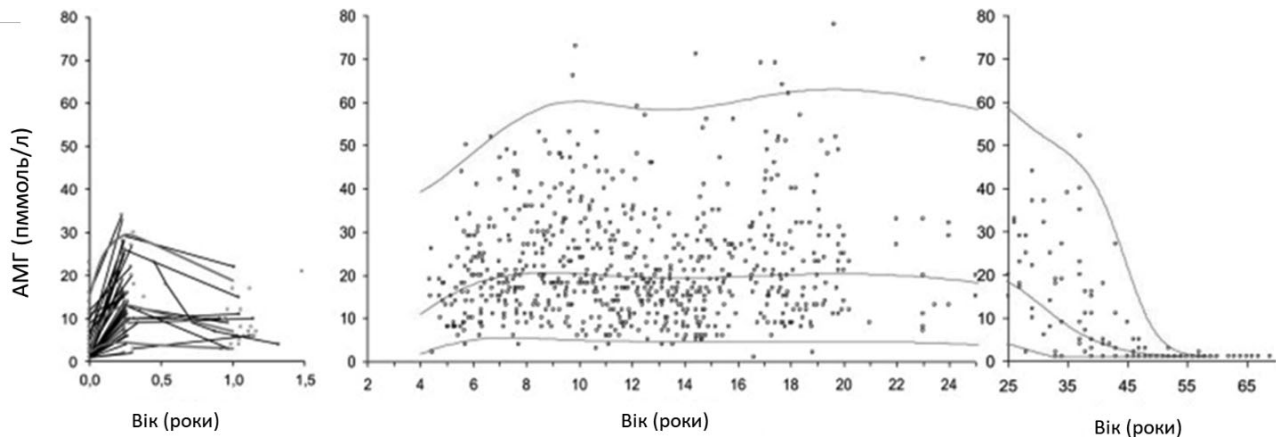


Рис. 4. Сироватковий АМГ (пмоль/л) у 926 здорових немовлят, дівчат, підлітків і дорослих жінок. Поздовжні значення в грудному віці з'єднані чорними лініями [9].

Транзиторна стимуляція яєчників під час мініпубертату призводить до збільшення кількості антральних фолікулів, що виробляють АМГ. Схоже, що АМГ зростає у віці від 4 до 8 років, але порівняно з іншими репродуктивними гормонами циркулюючі рівні АМГ є надзвичайно стабільними в дитинстві, пубертатному та підлітковому віці. Кількість фолікулів, що продукують АМГ (антральні фолікули <6 мм), різна у здорових дівчат у перипубертатному періоді, але кількість цих маленьких зростаючих фолікулів не збільшується після початку статевого дозрівання.

Нещодавнє тривале довготривале дослідження здорових жінок, які спостерігали від дитинства до підліткового віку, виявило вражаючі стабільні рівні АМГ протягом усього дитинства [8]. Якщо дівчина мала високий рівень АМГ, вона залишалася з високим рівнем протягом дитинства, статевого дозрівання та підліткового віку, і навпаки, якщо у неї був низький рівень, вона мала відповідно низькі рівні [9].

Таким чином, у здорових дівчат АМГ є унікальним репродуктивним гормоном, який відображає і прогнозує кількість малих антральних фолікулів. Індивідуальні циркулюючі рівні є стабільними протягом дитинства, середнього дитинства, статевого дозрівання та підліткового віку.

У здорових дівчат рівні циркулюючого АМГ негативно пов'язані з рівнями ФСГ до початку

статевого дозрівання. Крім того, детальні дані показали обмежене, але значне підвищення АМГ до початку пубертатного періоду (+17%) з наступним зниженням рівня (-30%) через два роки після початку пубертатного періоду. Ці висновки були підтверджені двома британськими когортами здорових дівчат перипубертатного віку. Спочатку ми припустили, що постпубертатне зниження АМГ було спричинене пубертатним збільшенням ФСГ, що призвело до посиленого дозрівання фолікулів, що зменшило б кількість фолікулів, що продукують АМГ. Однак наше детальне дослідження морфології яєчників показало, що кількість фолікулів, що виробляють АМГ (<6 мм), фактично зросла під час раннього статевого дозрівання. У цьому ж дослідженні, незалежно від кількості фолікулів, рівні естрадіолу негативно корелювали з АМГ. Таким чином, підвищення естрадіолу під час раннього статевого дозрівання може безпосередньо пригнічувати вироблення АМГ.

Отже, негативна кореляція між АМГ і ФСГ підтверджує те, що певний ступінь негативного зворотного зв'язку між секрецією гонадотропіну гіпофіза та яєчниками існує навіть у дівчаток препубертатного віку.

Оскільки значення АМГ як кількісного маркера фолікулів, здається, встановлено, залишається дискусійним питання про те, чи є АМГ маркером якості ооцитів. Дані налаштувань ЕКЗ переконливо свідчать про те, що



циркулюючий АМГ є маркером якості ооцитів (рис. 5). АМГ передбачає реакцію яєчників і позитивні зв'язки з шансом на зачаття і живонародження. У великому проспективному дослідженні за участю 186 здорових жінок (середній вік 27 років) ми виявили, що високий рівень АМГ передбачив зниження репродуктивної здатності. В іншому дослідженні жінок із зниженою фертильністю, яким не вдалося завагітніти після 12 місяців незахищеного статевих акту (середній вік 36), рівень АМГ у 14 жінок, які завагітніли протягом наступних 6 місяців, не відрізнявся від рівня 69 невагітних. У першому звіті про АМГ як маркер фертильності у здорових жінок зазначено, що дуже низький рівень АМГ передбачав зниження репродуктивної здатності у 100 жінок у пізньому репродуктивному віці (30–42 роки). Наш висновок про те, що високий АМГ

був пов'язаний зі зниженою плодючістю, скоріше за все пояснюється біохімічним профілем, подібним до СПКЯ, у жінок із високим АМГ. У іншому дослідженні рівень АМГ, виміряний у першому триместрі вагітності, не був пов'язаний зі здатністю до запліднення [10].

Пацієнти з ТС мають підвищений ризик аутоімунних станів, а нелікований гіпотиреоз Хашимото може сприяти зниженню репродуктивної здатності у дорослих пацієнтів із збереженою функцією яєчників.

Підсумовуючи, АМГ у дорослих жінок, здається, є кількісним, а не якісним маркером фолікулів яєчників. Необхідні подальші дослідження, щоб з'ясувати, чи впливає надзвичайно низький рівень АМГ на час до вагітності, і підтвердити, чи низький рівень АМГ є прогнозом зниження репродуктивної здатності здорових жінок наприкінці репродуктивного життя.

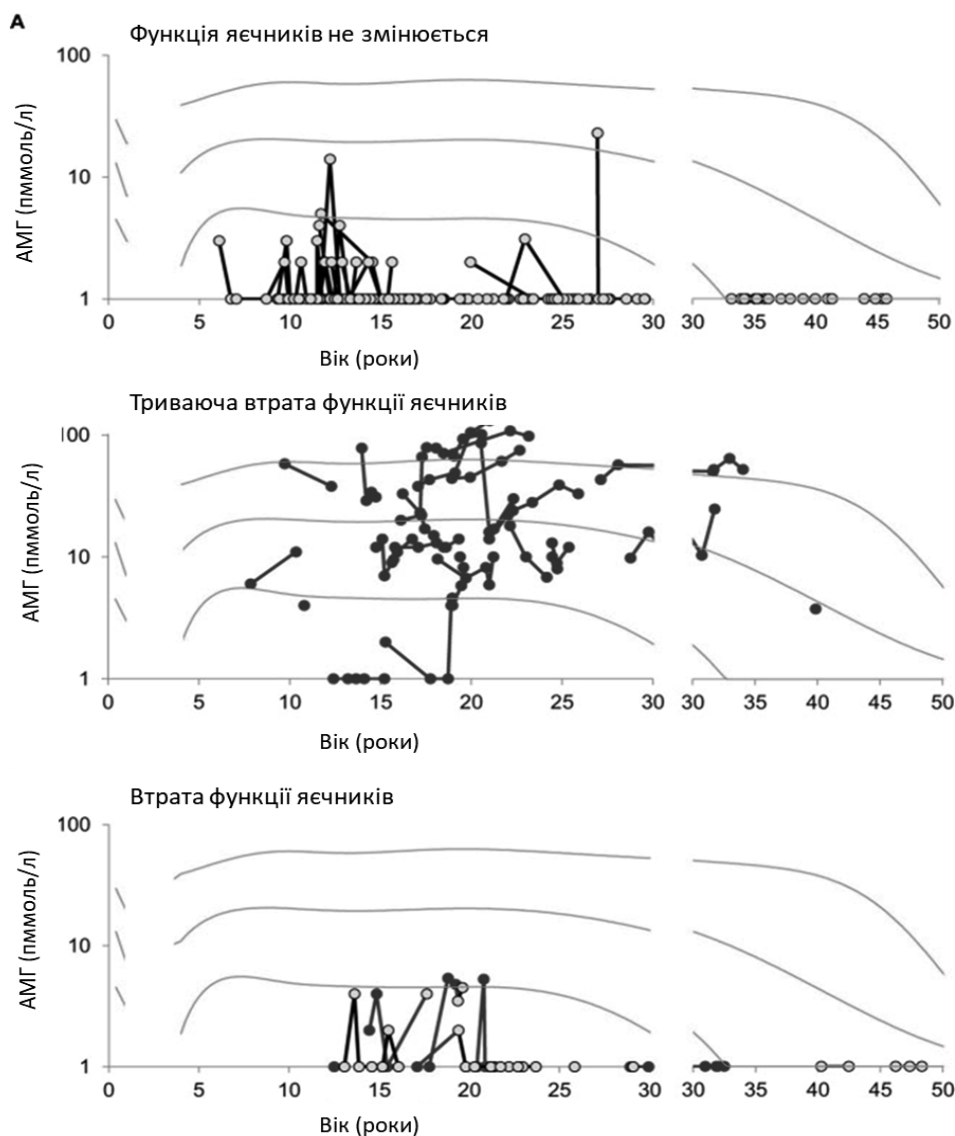


Рис. 5. АМГ як маркер активності яєчників. Рівні АМГ у сироватці крові (пмоль/л) у дівчаток, підлітків і жінок із ТС залежно від віку, референтного діапазону та статусу яєчників: функція яєчників ніколи не змінюється (А). (В) - триваюча втрата функції яєчників, (С) - втрата функції яєчників [11].

ФСГ, ЛГ, інгібін В та естрадіол можуть залишатися без змін до моменту клінічних проявів ПНЯ, коли кількість фолікулів, що залишилися, значно зменшується [12].

Питання кріоконсервації яєчників залишається дуже актуальним для пацієнток із синдромом Тернера. Згідно з Данським дослідженням, до участі були запрошені всі пацієнти з ТС віком від 2 до 18 років. З початкової оцінки функції яєчників (каріотип, стадія за Таннером, регулярність менструального циклу, циркулюючі рівні репродуктивних гормонів, трансабдомінальне ультразвукове дослідження та МРТ яєчників) оцінили, чи функція яєчників є нормальною або дуже низькою/відсутньою. Пацієнтці запропоновано кріоконсервацію яєчників, лише якщо параметри функції яєчників перебувають у відповідних вікових діапазонах. Ґрунтуючись на детальній інформації щодо потенціалу фертильності, включаючи оцінку ризику ПНЯ до повноліття, пацієнт приймає рішення про кріоконсервацію. Пацієнтка може відмовитися від кріоконсервації та уважно стежити за функцією яєчників, щоб обрати кріоконсервацію на більш пізньому етапі, якщо функція яєчників погіршується. Якщо початкова оцінка функції яєчників виявить дуже низьку або повну відсутність активності яєчників, пацієнткам не буде запропоновано кріоконсервацію [15].

У дівчат у препубертатному віці збір тканини яєчників зазвичай включає лапароскопічне видалення одного з яєчників, що викликає невеликий ризик виникнення кровотечі та інфекції. Якщо після аутотрансплантації не вдається завагітніти, кріоконсервація може викликати помилкову надію чи психосоціальну шкоду [16].

Як альтернативну стратегію збереження фертильності у підлітків і молодих людей із ТС можна розглянути вітрифікацію ооцитів після стимуляції яєчників – це швидкий метод кріоконсервації, при якій спеціально підготовлені ооцити і ембріони опускаються у рідкий азот. Нещодавно було повідомлено про перше живонародження після вітрифікації ооцитів у жінки з Синдромом Тернера [17].

Протягом останніх 20 років були створені спільні клініки з дитячими та дорослими ендокринологами і гінекологами. У гінекологічне відділення хворих на ТС переводять переважно після підліткового віку. Якщо вони страждають гіпотиреозом або іншими ендокринними захворюваннями, їх також переводять в ендокринологічне відділення. Педіатр та гінеколог/ендокринолог мають проводити спільні консультації в звичній обстановці педіатричного відділення кілька разів до досягнення 18 років. Зміст спільного візиту дуже індивідуальний. Звичайні теми включають наприклад лікування порушень менструального циклу, інформацію про замісну гормональну терапію (ЗГТ), включаючи дозу та лікування, контрацепцію, захворювання, що передаються статевим шляхом, вакцину проти ВПЛ та варіанти фертильності. Це також можливість оцінити трансабдомінальним УЗД внутрішні статеві органи з особливим акцентом на ріст матки при лікуванні естрадіолом. Педіатри та колеги у відділеннях для дорослих також отримують взаємну професійну та наукову вигоду від спільних консультацій, сприяючи обміну знаннями щодо рідкісних ендокринних розладів, оновленням настанов з інших дисциплін, новими варіантами діагностики та лікування, організацією відділень та натхнення для дослідницьких проектів, що об'єднують підлітків і молодих пацієнтів.

Висновки

Дівчата з ТС мають підвищений ризик передчасної недостатності яєчників. У багатьох із цих пацієнтів діагноз діагностують у підлітковому віці, але через центральне пригнічення осі ГГЯ важко оцінити активність яєчників у дівчаток до початку статевого дозрівання. Дослідження морфології яєчників і репродуктивних гормонів у здорових дівчат підтверджують, що АМГ виробляється гранульозними клітинами, що оточують малі фолікули яєчників. Навіть до початку статевого дозрівання ці фолікули безперервно поповнюються з пулу примордіальних фолікулів незалежно від стимуляції гонадотропінами.

Висновки

Рівні циркулюючого АМГ є прогнозом репродуктивної тривалості здорових дорослих жінок. Дані аналізу літератури переконливо вказують на те, що варіації АМГ у дівчаток вказують на кількість первинних фолікулів, що залишилися. Незважаючи на існування АМГ як кількісного маркера фолікулів яєчників, АМГ не передбачає конкретного віку менопаузи для певної жінки, а також низький рівень АМГ не пов'язаний зі зниженою здатністю до запліднення у молодих здорових дівчат.

Таким чином, дівчата зберігають свій відносний рівень активності яєчників за рахунок



фолікулів, що ростуть незалежно від стимуляції ФСГ, протягом періоду дитинства, статевого дозрівання та до закінчення підліткового віку. Обмежені дані свідчать про те, що АМГ є унікальним предиктором передчасної недостатності яєчників у пацієнток із мозаїчною формою синдрому Тернера із ризиком при-

скореної втрати фолікулів. Тому АМГ є ключовим параметром при консультуванні пацієнток та їхніх родин щодо майбутньої функції яєчників. Каріотип, а також послідовна оцінка циркулюючих рівнів інгібіну В і ФСГ можуть збільшити прогностичну цінність функції яєчників для даних пацієнток.

ЛІТЕРАТУРА

1. Qiao Y, Zhao J, Cao L, Li Y, Wu J. Clinical and genetic analysis of a case of Gitelman syndrome with comorbid Graves disease and adrenocortical adenoma. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2023 Nov 10;40(11):1409-1413. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20210922-00767. PMID: 37906151.
2. Lundgaard Riis M, Nielsen JE, Hagen CP, Rajpert-De Meyts E, Græm N, Jørgensen A, Juul A. Accelerated loss of oogonia and impaired folliculogenesis in females with Turner syndrome start during early fetal development. *Hum Reprod*. 2021 Oct 18;36(11):2992-3002. doi: 10.1093/humrep/deab210. PMID: 34568940.
3. Khan SA, Theunissen TW. Modeling X-chromosome inactivation and reactivation during human development. *Curr Opin Genet Dev*. 2023 Oct;82:102096. doi: 10.1016/j.gde.2023.102096. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37597506.
4. Rodriguez-Wallberg KA, Sergouniotis F, Nilsson HP, Lundberg FE. Trends and outcomes of fertility preservation for girls, adolescents and young adults with Turner syndrome: A prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 3;14:1135249. doi: 10.3389/fendo.2023.1135249. PMID: 36936144.
5. Liu S, Zhao J, Ye X, Fu M, Zhang K, Wang H, Zou Y, Yu K. Fine particulate matter and its constituent on ovarian reserve: Identifying susceptible windows of exposure. *Sci Total Environ*. 2023 Dec 15;904:166744. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.166744. Epub 2023 Sep 1. PMID: 37659528.
6. Iwase A, Hasegawa Y, Tsukui Y, Kobayashi M, Hiraishi H, Nakazato T, Kitahara Y. Anti-Müllerian hormone beyond an ovarian reserve marker: the relationship with the physiology and pathology in the life-long follicle development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Nov 3;14:1273966. doi: 10.3389/fendo.2023.1273966. PMID: 38027144.
7. Hagen CP, Fischer MB, Mola G, Mikkelsen TB, Cleemann LH, Gravholt CH, Viuff MH, Juul A, Pedersen AT, Main KM. AMH and other markers of ovarian function in patients with Turner syndrome - a single center experience of transition from pediatric to gynecological follow up. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 29;14:1173600. doi: 10.3389/fendo.2023.1173600. PMID: 37455919.
8. Nelson SM, Davis SR, Kalantaridou S, Lumsden MA, Panay N, Anderson RA. Anti-Müllerian hormone for the diagnosis and prediction of menopause: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2023 May 2;29(3):327-346. doi: 10.1093/humupd/dmac045. PMID: 36651193.
9. Mamsen LS, Kristensen SG, Pors SE, Bøtkjær JA, Ernst E, Macklon KT, Gook D, Kumar A, Kalra B, Andersen CY. Consequences of β -Thalassemia or Sickle Cell Disease for Ovarian Follicle Number and Morphology in Girls Who Had Ovarian Tissue Cryopreserved. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jan 15;11:593718. doi: 10.3389/fendo.2020.593718. PMID: 33519708.
10. Qiu W, Luo K, Lu Y, Zhao J, Wang Y, Yang H, Sun Y, Zhang J; Shanghai Birth Cohort. Anti-Müllerian hormone has limited ability to predict fecundability in Chinese women: a preconception cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2022 Jun;44(6):1055-1063. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.02.014. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35461761.
11. Hamza RT, Mira MF, Hamed AI, Ezzat T, Sallam MT. Anti-Müllerian hormone levels in patients with turner syndrome: Relation to karyotype, spontaneous puberty, and replacement therapy. *Am J Med Genet A*. 2018 Sep;176(9):1929-1934. doi: 10.1002/ajmg.a.40473. Epub 2018 Aug 8. PMID: 30088853.
12. Tuke MA, Ruth KS, Wood AR, Beaumont RN, Tyrrell J, Jones SE, Yaghootkar H, Turner CLS, Donohoe ME, Brooke AM, Collinson MN, Freathy RM, Weedon MN, Frayling TM, Murray A. Mosaic Turner syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. *Genet Med*. 2019 Apr;21(4):877-886. doi: 10.1038/s41436-018-0271-6. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30181606.
13. Coccia PF, Pappo AS, Beaupin L, Borges VF, Borinstein SC, Chugh R, Dinner S, Folbrecht J, Frazier AL, Goldsby R, Gubin A, Hayashi R, Huang MS, Link MP, Livingston JA, Matloub Y, Millard F, Oeffinger



- KC, Puccetti D, Reed D, Robinson S, Rosenberg AR, Sanft T, Spraker-Perlman HL, von Mehren M, Wechsler DS, Whelan KF, Yeager N, Gurski LA, Shead DA. Adolescent and Young Adult Oncology, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Jan;16(1):66-97. doi: 10.6004/jnccn.2018.0001. PMID: 29295883.
14. Mamsen LS, Kristensen SG, Pors SE, Bøtkjær JA, Ernst E, Macklon KT, Gook D, Kumar A, Kalra B, Andersen CY. Consequences of β -Thalassemia or Sickle Cell Disease for Ovarian Follicle Number and Morphology in Girls Who Had Ovarian Tissue Cryopreserved. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jan 15;11:593718. doi: 10.3389/fendo.2020.593718. PMID: 33519708.
 15. Schleedoorn M, van der Velden J, Braat D, Beerendonk I, van Golde R, Peek R, Fleischer K. TurnerFertility trial: PROTOCOL for an observational cohort study to describe the efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in females with Turner syndrome. BMJ Open. 2019 Dec 11;9(12):e030855. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030855. PMID: 31831533.
 16. van der Coelen S, van der Velden J, Nadesapillai S, Peek R, Braat D, Schleedoorn M, Fleischer K, Oerlemans A. The Decision-Making Process regarding Ovarian Tissue Cryopreservation in Girls with Turner Syndrome by Patients, Parents, and Healthcare Providers: A Mixed-Methods Study. Horm Res Paediatr. 2022;95(4):374-383. doi: 10.1159/000525374. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35671713.
 17. Strypstein L, Van Moer E, Nekkebroeck J, Segers I, Tournaye H, Demeestere I, Dolmans MM, Verpoest W, De Vos M. First live birth after fertility preservation using vitrification of oocytes in a woman with mosaic Turner syndrome. J Assist Reprod Genet. 2022 Feb;39(2):543-549. doi: 10.1007/s10815-022-02420-4. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35122176.

Отримано 11.12.2023 р.