

Bibliografie:

1. **Goldenberg RL** The management of preterm labor. *Am Coll Obstet Gynecol* (2002) 100:1020–1035
2. **Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS**. Biochemical markers for the prediction of preterm birth, *Am J Obstet Gynecol*, 2005;192:S36–46.
3. **Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz G, Alvarez M**. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:798–804.
4. **Elizur SE, Yinon Y, Epstein GS, Seidman DS, SchiV E, Sivan E**. Insulin-like growth factor binding protein-1 detection in preterm labor: evaluation of a bedside test. *Am J Perinatol* (2005) 22(6):305–309.
5. **Tekesin I, Marek S, Hellmeyer L, Reitz D, Schmidt S**. Assessment of rapid fetal fibronectin in predicting preterm delivery. *Obstet Gynecol* (2005) 105:280–284
6. **Kekki M, Kurki T, Karkkainen T, Hiilesmaa V, Paavonen J, Rutanen E-M**. Insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001, 80:546–551.
7. **Paternoster DM, Muresan D, Vitulo A, Serena A, Battaglin G, Dell'Avanzo M, Nicolini**. Cervical pHIGFBP-1 in the evaluation of the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol* (2007) 86:151–155.
8. **Vogel I, Thorsen P, Curry A, Sandager P, Uldbjerg N**. Biomarkers for the prediction of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* (2005) 84:516–525
9. **Haram K, Mortensen JHS, Wollen AL**. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* (2003) 82:687–704
10. **Murphy K, Aghajafari F, Hannah M**. Antenatal corticosteroids for preterm birth, *Semin Perinatol*, 2001;25:341-7
11. **Eroglu D, Yanik F, Oktem M, Zeyneloglu HB, Kuscü E**. Prediction of preterm delivery among women with threatened preterm labor. *Gynecol Obstet Invest* (2007) 64(2):109–116.
12. **Akerca F, Kazandi M, Sendag F, Cirpan T, Mgoyi L, Terek MC**. Value of cervical insulin-like growth factor binding protein-1 in the prediction of preterm labor. *J Reprod Med* 2004, 49(5):368–372
13. **Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS**. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ*, 2002
14. **Lembert A, Eroglu D, Ergin T, Kuscü E, Zeyneloglu H, Batioglu S, Haberal A**. A New rapid bedside test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002, 81:706–712
15. **Riboni F, Paternoster DM, Vitulo A, Plebani M, Dell'Avanzo M, Battagliarin G, Surico N, Nicolini U**. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions and sonographic cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009, 34:437–440
16. **Bittar RE, De Fonseca EB, De Carvalho MHB, Martinelli S, Zugaib M**. Prediction of preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2007) 29:562–567



© Zinaida Sârbu

Zinaida Sârbu

INSUFICIENȚA OVARIANĂ PREMATURĂ: CONTROVERSE ÎN TRATAMENT.

*USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF
(șef catedră – prof. univ., dr. hab. Olga Cernețchii).*

SUMMARY

PREMATURE OVARIAN FAILURE: CONTROVERSY'S TO TREATMENT.

Key words: POF, RHT, COC, T,

Background: *In our country the age at which menopause starts is 49-55 years old in average. Premature ovarian failure (POF) is a clinical syndrome, with typical sign, like episodic or stabile amenorrhoea in women younger than 40 y.o. The goal of the study was to develop proper management for POF patients.*

Methods: *91 women with POF were included in the study. A special questionnaire was designed and used for the collection of the individual medical history details. The record included: age at first visit; live anamnesis, somatic and*

gynaecological anamnesis, weight and body mass index; presence/absence of feature of the metabolic syndrome (MS) according to World Health Organization (WHO) criteria; Kupperman index. All patients have been evaluated using physical data, as well as instrumental examination - ultrasound examination; histological investigation; roentgenography of „seli turcica”; mamography and hormonal profiles, including serum concentrations of LH; FSH; E₂, T, Prl, TSH. The obtained data has been assessed through descriptive statistics method, with average and standard deviation and confidence interval 95%.

Results: The particularities of the POF treatment differed, depending on the age at which POF appeared. If it happened at the reproductive age, than HRT was preferential, with dosage corresponding to the early follicular phase Estradiol valerate – 2 mg+ progestins. The OC for this group was not most appropriate. After 5 years of HRT treatment the switch was considered, taking into account clinical and hormonal status. One option was HRT medication with Estradiol Vaelrate 1 mg+ progesterone 10 mg. After reaching the age of the physiological menopause (52-54 y.o in Moldova) the treatment was done with HRT medication with Estradiolvalerate 1 mg+ progesterone 5 mg. The selected progestin depended on the hormonal status and phenotype of the woman. The clinical symptoms of the menopause have disappeared after 3 months of HRT treatment. During following 11 years of treatment there was no case reported on osteoporosis, coronary heart disease, depression, and other late POF symptoms. While in the group of patients, who did not follow HRT treatment (8 women had diet with very high input of soy products) the POF symptoms persisted, and in few years late and severe menopausal symptoms have appeared.

Conclusions: The results of our study proved that in time initiation of the treatment with properly selected HRT in women with POF improve their quality of life. These patients are to be in the gynaecologist-endocrinologist supervision and monitoring. The specialist requires enough knowledge and also psychological counselling abilities.

РЕЗЮМЕ

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Ключевые слова: ПНЯ, ЗГТ, ЭВ, Т, П.

Актуальности: В нашей стране физиологическая менопауза наступает в возрасте 49-55 лет. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — клинический синдром, типичным проявлением которого является эпизодическая или стабильная аменорея у женщин моложе 40 лет. Цель данного исследования определить принципы лечения пациенток с ПНЯ.

Методы: В исследование были включены 91 пациентка с ПНЯ. Был проведен сбор анамнеза по разработанной анкете, включающей данные относительно соматического, гинекологического статуса, сопутствующей патологии (генитальной и экстрагенитальной), соматических и психологических симптомов менопаузы согласно критериям ВОЗ, их влияния на качество жизни анкетированных и определение индекса Кирперман. Была проведена оценка физических, инструментальных (УЗИ, рентгенографии турецкого седла, маммографии) и лабораторных данных (гормональных, биохимических и др.). Полученные данные были обработаны методами описательной статистики в виде среднего и стандартного отклонения и уровня доверительного интервала (уровень доверия 95%) .

Результаты: Особенности выбора лечения пациенток исследуемой группы зависели от возраста наступления ПНЯ. Если синдром наступил у женщин репродуктивного возраста, предпочтительно назначать препараты ЗГТ, соответствующие ранней фолликулярной фазе (ЭВ(эстрадиол валерат) 2 мг + Прогестины) на протяжении 5 лет, а не комбинированные гормональные контрацептивы. После чего, в зависимости от клинического статуса и гормонального фона, возможен переход на препараты ЗГТ содержащие ЭВ 1 мг+ П(прогестерон) 10 мг. После наступления возраста физиологической менопаузы (в Молдове в среднем это 52-54 года) назначают препараты ЗГТ содержащие ЭВ 1 мг+ П(прогестерон) 5 мг. Выбор прогестина зависел от гормонального статуса и фенотипа пациенток. Клинические симптомы менопаузы, полностью исчезли через 3 месяца от начала лечения препаратами ЗГТ и на протяжении 11 лет лечения и наблюдения у пациенток обследуемой группы не отмечались остеопороз, ИБС, депрессии и другие поздние симптомы ПНЯ. В то время как у пациенток, отказавшихся от ЗГТ (8 женщин находились на диете богатой соей) симптомы ПНЯ остались, а через несколько лет появились тяжелые поздние менопаузальные симптомы.

Выводы: Результаты нашего исследования доказали, что вовремя назначенные и правильно подобранные препараты ЗГТ улучшают качество жизни пациенток с ПНЯ. Подобные пациентки должны наблюдаться у гинеколога-эндокринолога, обладающего необходимыми знаниями и владеющими психотерапевтическими навыками.

Intoducere. Menstruația, maternitatea și menopauza sunt atribuite către evenimentele principale în viața unei femei. Dereglările cronologice în instalarea menarhei sau a insuficienței ovariene premature conduc în

mod direct la formarea unui simptomocomplex, unde în procesul patologic se implică nu numai organele reproductive ale femeii, dar și sistemele care sunt influențate de schimbările nivelului de hormoni sexuali.

Actualmente, toate aceste stări estrogen-deficitare (nivelul E_2 în sânge 80 pmol/l și mai jos), în funcție de nivelul afectării sistemului reproductiv, sunt divizate în dereglări centrale și ovariene.

În insuficiența ovariană prematură (IOP), ovarele, care sunt unice la femeie, își finalizează funcția cu mult înainte decât sunt programate genetic.

Conform datelor literaturii de specialitate termenul de IOP (sinonime: ovare cașexice; ovare rezistente; menopauză prematură) este definit ca, un sindrom care apare la femeie mai devreme de 40 ani, manifestându-se prin amenoree secundară, semne caracteristice hipoestrogeniei și infertilitate pe fundalul unui nivel înalt de gonadotrofine [4,8,10,18,22,24].

Vârsta dispariției menstruației, care este criteriul important în stabilirea diagnosticului de IOP, este pe larg discutată astăzi la multe congrese și simpozioane internaționale, variind între 35-43 ani [4,8,10,18,22,24].

Totodată, frecvența IOP, variază în opinia a diferitor autori, constituind nivelul de la 1-3% până la 10% în populația de femei. În baza studiilor inițiale IOP se aprecia ca o stare ireversibilă [1,5,10,24,25]. Astfel, G.Jones și M. de Morales-Ruehsen în 1969 a descris 3 paciente cu amenoree secundară, infertilitate, nivel înalt de gonadotrofine și aparat folicular ovarian păstrat, la care foarte rar apăreau menstruații, denumind această dereglare ca sindromul ovarelor rezistente sau sindromul Savadj (numele uneia din paciente).

C.O'Herlity a propus pentru aceste forme clinice termenul de formă ascunsă a SOP.

Conform datelor contemporane, IOP se dezvoltă în urma micșorării rezervei ovariene: dereglarea foliculogenezei și majorarea proceselor de apoptoză și atrezie de foliculi [4,5,8,10,18,24, 25].

Fiziologic, menopauza se instalează atunci când numărul de foliculi în ovare atinge un nivel critic de la

100 la 1000 și se stopează procesul maturizării lor. Vârsta medie de instalare a menopauzei fiziologice este de 50 ani, dar aproximativ 1% din femei ajung la menopauză către 60 ani și cam 1-2% – până la 40 ani [8,9,10].

Cauza insuficienței ovariene premature este până astăzi necunoscută. Această stare a sănătății se descrie ca un sindrom multifactorial, în instalarea căruia participă factori genetici (dereglări în cromozomul X (umărul scurt și lung); defectul genei ZFX și al genelor situate pe nivelele Xq 21,3-q27; Xq-26,1-q27; Xq133-q21,1), fermentopatii (galactozemia), dereglări autoimune, cauze infecțio-toxice, factori ai mediului înconjurător psihogeni precum și defectele în structura și/sau în acțiunea gonadotrofinelor [4, 8,10,18].

Scopul studiului: Individualizarea managementului pacientelor cu IOP.

Materiale și metode: Acest studiul a fost efectuat pe parcursul anilor 2003-2014 (continuă) și în prezent a inclus 91 paciente cu sindromul insuficienței ovariene premature (IOP - semne clinice asemănătoare cu cele ale sindromului climacteric).

În mod obligatoriu toate pacientele, până la inițierea TSH și ulterior o dată în an au fost supuse următoarelor investigații:

- citologia frotiului.
- mamografia la inițierea tratamentului, și apoi la necesitate.
- EUSG a organelor genitale.
- Studiul histologic al tesutului obținut în urma raglajului diagnostic separat: la inițierea tratamentului și apoi la necesitate.
- Roentgenografia „selii turcica” la inițierea tratamentului, și apoi la necesitate.
- Aprecierea nivelului de LH; FSH; E_2 , T, Prol, TSH.
- Densitometria osoasă la inițierea tratamentului și apoi la necesitate

Tabelul 1.

Caracteristica pacientelor estimate

Criterii	Paciente cu IOP	Femei sănătoase	Valoarea - p
Masa corporală (kg)	59.4±3.6	52.8±7.1	0.799
Înălțimea (m)	1.59±0.05	1.68±0.06	0.851
IMC (kg/m ²)	24.1±1.8	21.2±3.4	0.795
Scorul Ferriman–Gallwey	14.5±1.5	5.4±1.2	0.874
Indexul Kupperman	15.8±1.1	0	0

Analiza statistică a rezultatelor obținute. Studiul este descriptiv. Veridicitatea studiului a fost confirmată prin: σ - divierea medie, r – coeficientul de corelație, χ^2 – criteriul χ la patrat după Person.

Rezultatele aprecierii cantitative a valorilor parametrilor studiați au fost supuse analizei statistice după metoda cercetării selective cu aprecierea mediilor aritmetice și a erorilor. Pentru prelucrarea rezultatelor obținute am folosit statistica variațională cu aprecierea mărimii aritmetice ponderate (M), deviației standard (σ), erorii medii a mărimii aritmetice (m).

Pentru aprecierea gradului și caracterului modificărilor parametrilor studiați a fost utilizată metoda calculării valorilor medii relative și a erorilor lor. Valoarea medie relativă s-a apreciat după metoda tradițională.

În scopul aprecierii diferenței autentice între rezultatele comparativ alese s-a folosit criteriul (t) Student. Diferența între 2 mărimi alese o consideram esențială și statistic autentică cu probabilitatea prognozei negreșite 95%.

Rezultate și discuții. Anamneza arborelul genealogic al celor 91 paciente cu IOP incluse în studiu (vârsta medie $38,2 \pm 5,3$ ani, durata bolii $5,71 \pm 0,48$ ani) a demonstrat că 27 ($29 \pm 1,9\%$) paciente prezentau diverse dereglări ale ritmului menstruației (opsomenoree, algodismenoree, metroragii intermenstruale), totodată 8 ($13,9 \pm 1,9\%$) paciente cunoșteau despre instalarea prematură a menstruației în familiile lor.

Analiza instalării menarhiei a constatat menarha fiziologică la 61 ($70,3 \pm 1,4\%$) paciente, menstr normale ca volum la 75 ($80,2 \pm 1,4\%$), iar datele despre durata ciclului menstrual precum și a menstruației în perioada adolescenței, nu au permis evidențierea unor particularități care ar fi precedat momentul îngrijorării privind riscul apariției IOP.

Cauza cea mai frecventă de apariție a IOP, a fost diverse situații de stres constatată la 31 ($30 \pm 3,3\%$) paciente. Conform datelor prezentate de A. Vermeulen, stresul cronic este un factor principal prin acțiunea sa negativă asupra organelor endocrine, inclusiv a ovarelor. Reacția individuală la stresul cronic provocat de factorii fizici și psihologici conduce la dereglarea funcției sistemului imun, iar nivelul majorat de glucocorticoizi are efect negativ asupra sistemului hipotalamo-hipofizar-ovare-uter. În consecință au loc schimbări în funcționarea hipotalamusului și a sistemului limbic cu secreție de neurohormoni care reduc activitatea structurilor dopaminergice și majorează activitatea structurilor noradrenalinergice. Ca rezultat al acestor dereglări, are loc micșorarea nivelului de β -endorfine, serotonină, dopamine, însoțite de schimbări în termoreglare. Astfel apar valurile de căldură, hipertranspirația, hipertensiunea arterială, obezitatea.

La majoritatea pacientelor estimate, IOP a început cu dereglări de CM de tip oligomenoree, numai la 9 ($14,2 \pm 4,3\%$) paciente a fost primar amenoreea. Pe fundalul dereglării funcției menstruale, 66 ($77,5 \pm 2,3\%$) paciente au prezentat precoce semne clinice vasomotorii și psihoemoționale.

Aceste dereglări la pacientele investigate de noi au fost de gravitate medie după indexul Kupperman ($15,1 \pm 1,1$ puncte). Calitatea vieții apreciată după ancheta MENQOL a evidențiat următoarele: semne vazomotorii $8,2 \pm 3,8$ puncte, starea fizică $37,5 \pm 8,3$ puncte, sfera sexuală $8,1 \pm 3,4$ puncte, starea psihologică $25,6 \pm 6,8$ puncte.

Lipsa semnelor clinice pentru SC (sindrom climacteric) grav la pacientele cu IOP și a semnelor pentru atrofia urogenitală (numai la 9 paciente s-a depistat formă ușoară) pronunțată se datorează faptului că la ele nu s-au produs încă modificări centale grave în hipotalamus și sistemul limbic.

Conform datelor literaturii de specialitate la 1/3 dintre femeile după 55 ani, când nivelul de E_2 este mai mic de 50 pmol/l se determină semne de atrofia urogenitală [12]. La pacientele estimate nivelul de E_2 a variat între $69,4 \pm 20,3 \text{ pmol/l}$.

Totodată deficitul de estrogene, are ca efect diminuarea până la stoparea proceselor proliferative în vagin, micșorarea colagenului, eliminarea parțială de lactobacili și micșorarea circulației sangvine, ca rezultat are loc reducerea transudației cu dezvoltarea patologiei urogenitale severe.

În caz de hipoestrogenemie pe parcursul a 10 ani, se mărește frecvența patologiei urogenitale atingând $73,7\%$ [3]. Menționăm că în patogenia dereglărilor urogenitale un rol important revine cantității absolute a receptorilor către estrogene în epiteliul și stroma vaginală [13].

În opinia unor autori, tulburările urogenitale depend de componența și caracteristicile biochimice a țesutului conjunctiv [14,15]. Micșorarea raportului proglican/colagen contribuie la formarea fibrei de colagen, la majorarea legăturilor transversale ale lor. Aceste schimbări patologice ale țesutului colagenos parauretral se datorează nu numai nivelului scăzut de estrogene, dar și declanșării unor mecanisme de îmbătrânire specifice vârstei [16].

Pacientele estimate de noi au avut vârsta între 32-42 ani, de aceea nu aveau implicate mecanismele de îmbătrânire a uroepiteliului. Conform datelor literaturii de specialitate, estradiolul în sânge (E_2) $< 80 \text{ pg/ml}$ este nivelul când se dezvoltă stări estrogen deficitare.

Aprecierea statutului hormonal al pacientelor cu IOP a constatat majorarea veridică a nivelului de FSH până la $93,3 \pm 8,9 \text{ UI/l}$ și a celui de LH $-77,7 \pm 9,5 \text{ UI/l}$, ceea ce este de 15,7 și 9,5 ori mai mult ca secreția bazală de gonadotrofine [2,24].

Prin determinarea indexului LH /FSH se poate determina mecanismul dezvoltării IOP. Astfel, la pacientele din studiul nostru sa constatat indice normal LH /FSH =1 numai în 6 ($7,14 \pm 2,9\%$) cazuri, LH /FSH >1 – în 20 ($22,8\% \pm 1,9$) și LH /FSH <1 - în 64 ($70,06 \pm 3,1\%$) cazuri.

Așadar, rezultatele de noi ca și datele literaturii de specialitate, au demonstrat că IOP sa dezvoltat prin cașexia aparatului folicular a ovarului la paciente cu indicele LH /FSH <1, iar la cele cu indicele LH /FSH >1 – după mecanismul ovarelor rezistente [24].

Sunt foarte foarte interesante rezultatele ce țin de nivelul de testosteron, atât de origine ovariană cât și cel suprarenal. Astfel, în loturile de vârstă 32-35 ani, ce includea 41 ($45,14 \pm 0,9\%$) paciente și în cel de 36-39 ani - 17 ($19,74 \pm 2,9\%$) paciente, s-a constatat nivel mărit de testosteron total din contul suprarenalelor (DEAs – dehidroepiandrosteron sulfat). Contrapunând datele pacientelor estimate cu indicii pacientelor cu menopauză fiziologică, nu s-a constatat nici o diferență.

S-a stabilit că predecesorii estrogenelor și ai androgenilor (A și T) se sintetizează atât în celulele stromale ale tecii ovariene cât și în suprarenale. În menopauza fiziologică nu se atestă mari schimbări în producția androgenilor față de alți hormoni stero-

izi ovarieni [17]. La femeile de vârstă reproductivă A (androstendionul) și T (testosteronul) se sintetizează de ovare și suprarenale, totodată DEA și DEAs - numai în suprarenale. Apoi la periferie 80% din ei se convertesc în A, T și DHT (dehidrotestosteronul androgenul cel mai activ) și 20% în estrogene.

Astfel, odată cu instalarea menopauzei fiziologice, fracția cea mai mare de T se formează din conversia A și a DEAs, dar nivelul lor nu scade, ci dimpotrivă puțin se majorează, mai ales din conținutul fracției libere, deoarece datorită micșorării nivelului de E_2 în ficat se reduce nivelul de globuline, care leagă hormonii sexuali, inclusiv T – se instalează așa numita hiperandrogenie relativă [18].

Date controversate conține lucrarea lui Falsetti și colab. [8]. Rezultatele investigațiilor indică micșorarea nivelului de T la paciente, 52,5% din ele suferea de IOP ideopatică, iar 45% aveau geneză autoimună a IOP [8].

Contrar rezultatelor noastre, acești autori constată că în paralel cu scăderea nivelului de T se produce și o micșorare veridică a A și a DHEA, iar-un în studiul din Rusia acești hormoni nu au suferit schimbări patologice. Savanții ruși au expus ipoteza că micșorarea nivelului de T la pacientele cu IOP denotă geneza autoimună a procesului, deoarece în orice proces autoimun până la urmă se dezvoltă insuficiența glandelor endocrine. Cu timpul acest proces afectează nu numai ovarele, dar și suprarenalele. Autorii concluzionează că la bolnavele cu IOP se dezvoltă deficit nu numai de E_2 dar și de T, ceea ce nu este caracteristic pentru menopauza fiziologică (unde suprarenalele preiau parțial funcția ovarelor).

Așadar, datele controversate ce țin de schimbările sistemului hipotalamo-hipofizo-ovarian, impun cerința ca în IOP terapia hormonală de substituție să fie efectuată ținând cont de statutul hormonal individual al pacientei.

În cazul când nivelul estrogenelor în IOP este scăzut (E_2 - $69,4 \pm 20,3$ pmol/l), folosirea estrogenelor este terapia de "prima linie", și are drept scop de a restabili deficitul de estrogene. Necesitatea folosirii THS se discută cu pacienta, după care ultima rămâne să decidă dacă o folosește sau nu.

Principiile de bază ale TSH la pacientele cu IOP sunt:

- Folosirea estrogenelor naturale, în doze care vor imita faza foliculară precoce a CM.
- Regimul folosirii TSH va depinde de vârsta biologică a pacientei. La femeile de vârstă reproductivă se vor folosi în regim ciclic preparate THS combinate, pacientelor de vârstă perimenopauzală li se vor administra THS ce conține 2 mg de estradiol valerat și 10 mg de progestogene, iar celor postmenopauzale THS cu preparate ce conține 1 mg de estradiol valerat și echivalentu a 5 mg de progesteron.

- Alegerea individuală a TSH în funcție de statutul hormonal și patologiele extragenitale prezente.
- S-a constatat că administrarea precoce a TSH este garantul profilaxiei osteoporozei și a patologiei cardiovasculare.

Conform datelor lui V. Beral [1], la femeile de vârstă reproductivă riscul de cancer mamar este mai mic decât la cele în postmenopauză, de aceea perioada de folosire a THS va fi cuantumul satus [1].

În studiul nostru pacientelor care au început terapia THS în perioada reproductivă, li s-a administrat timp de 5 ani preparate ale TSH combinate cu 2 mg de estradiol valerat, după care li s-au indicat preparate ale THS cu 1 mg de EV și 10 mg de P, iar la vârsta de menopauză au folosit TSH cu EV 1mg și P 5 mg.

Componentul progesteronic se va alege individual în funcție de statutul hormonal al pacientei. Dacă la pacientele cu IOP, pe lângă semnele de insuficiență de estrogene vor fi prezente și semnele insuficienței de androgeni (apatie, depresie, micșorarea capacității de muncă, disfuncții sexuale), în alegerea preparatelor pentru terapia TSH se vor folosi cele cu progestogene derivate a 19-norgestronului, deoarece au un efect androgen neînsemnat, care permite să scoată efectele antidepressive și antiastenice asupra SNC, precum și efectele mici anabolice și plastice, totodată aceste doze mici nu acționează asupra lipidelor. În ficat, sub acțiunea numai E_2 are loc majorarea sintezei de proteine și de utilizare mărită de LPDJ. Dacă însă la paciente va fi mărit nivelul de T, se vor alege TSH cu componentul progesteronic-androgen pentru a combate efectele adverse ale hiperandrogenismului.

Menționăm că toate pacientele odată pe an sunt supuse investigațiile obligatorii.

Conform datelor literaturii de specialitate [9,2,21, 22, 24], pacientele cu IOP au nevoie de doze mai mari de E_2 , deoarece în comparație cu femeile cu menopauză fiziologică, schimbările se instalează treptat, iar la cele cu IOP acest proces este accelerat.

Rezultatele studiului nostru au demonstrat că nu este necesar de administrat doze mari de EV, cu atât mai mult nu sunt binevenite estrogenele sintetice, deoarece efectul EV este optimal, pentru a scoate semnele patologice ale IOP, iar efectele adverse ale estrogenelor sintetice la aceste paciente se manifestă mai pronunțat.

În ultimii ani se descriu studii în care la THS s-a adăugat testosteronul. Astfel de recomandări au fost la paciente cu ovariectomie bilaterală, la care s-a constatat deficit de T [23]. Conform datelor publicate de S.Kalantaridou la Institutul Național al Americii se derulează un studiu placebo-controlat în cadrul caruia, pe lângă TSH pacientelor li se administrează transdermal 150 mg de testosteron [9].

Concluzii:

1. Insuficiența ovariană prematură (menopauza precoce) afectează starea sănătății femeii, via-

ța ei personală și socială, iar TSH administrată în funcție de tipul hormonal al pacientei, ameliorează considerabil stare sănătății și calitatea vieții pacientelor.

2. Rezultatele studiului nostru au demonstrat că nu este necesar de administrat COC pentru tratamentul IOP, deoarece efectul THS este optimal și dacă sunt alese corect nu manifestă efecte adverse.
3. Pacientele cu IOP vor fi sub supravegherea medicului ginecolog-endocrinolog, care vor menajna starea sănătății în funcție de vârstă, statut hormonal și gravitatea bolii.

Bibliografie.

1. **Beral V.** *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52, 705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer.* Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1991; 349: 1047–59.
2. **Burger H, Davis S.** *Should women be treated with testosterone.* *Clinical Endocrinology* 1998; 49: 159–60.
3. **Burger HG, Dudley EC, Cui J et al.** *A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition.* *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2832–8.
4. **Davis SR.** *Premature Ovarian Failure.* *Maturitas* 1996; 23: 1–18.
5. **Epplen JT, Buitkamp J, Bocker T, Epplen C.** *Indirect gene diagnoses for complex (multifactorial) diseases. a review.* *Gene* 1995; 159: 49–55.
6. **Jones GS, de Morales-Ruehsen M.** *A new syndrome of amenorrhea in association with hypogonadotropism and apparently normal follicular apparatus.* *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 597.
7. **Falkoner C., Malmstrom A., Ulmsten U., Barchan K. et al.** *Changes in paraurethral connective tissue at menopause are counteracted by estrogen.* *Maturitas* 1996; 24: 197–204.
8. **Falsetti L., Scalchi S. et al.** *Premature Ovarian Failure.* *Gynecol Endocrinol* 1999 Jun 13(3), 189–95.
9. **Kalantaridou SN.** *Premature ovarian failure – not just a premature menopause.* *Материалы 11-го Всемирного конгресса во Флоренции.* 2004; с.220.
10. **Laml T., Schulz-Lobmeyr L., Obruca A.** *Premature ovarian failure: etiology and prospects.* *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 292–302.
11. **Longcope C, Hunter R, Franz C.** *Steroid secretion by the postmenopausal ovary.* *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 564–8.
12. **McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG.** *The normal menopause transition.* *Maturitas* 1992; 14: 103–15.
13. **Paoletti AM, Pilloni M., Orru M. et al.** *Efficacy and safety of oral and transdermal hormonal replacement treatment containing levonorgestrel.* *Maturitas* 2002; 42: 137–47.
14. **O’Herlity C., Pepperell RJ, Evans JH.** *The significance of FSH Elevations in young women with disorders of ovulation.* *Brit Med J* 1980; 281: 1447–50.
15. **Samsioe G, Jansson I, Mellstrom P et al.** *The occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70 year old population.* *Maturitas* 1985; 7: 335–42.
16. **Rebair RW, Conolly HV.** *Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea.* *Fertil. Steril* 1990; 53: 804–10.
17. **Rudolf I, Zimmermann T., Kaminsky K. et al.** *Changes in psychic and somatic well-being and cognitive capabilities of peri- and postmenopausal women after the use of hormone replacement drug containing estradiol valerate and levonorgestrel.* *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000;22(1):51–6.
18. **Vermeulen A.** *Environment, human reproduction, menopause and andropause.* *Environment Health Perspectives Supplements* 1993; 101 (suppl 2): 91–100.
19. **Van Der Rest M., Garrone R., Collagen Family of proteins.** *FASTB J* 1991; 5: 2814–23.
20. **Yamauchi M., Woodley D., Mechanic G., Aging and crosslinking of skin collagen.** *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1988; 152: 898–903.
21. **Wollett H.** *Questioning “mother hood” as a model for women’s lives and development.* Paper presented at Women and psychology Conference, University of Leeds 1995.
22. **Wheeler CA.** *Premature Ovarian Failure: treatment strategies.* *Journal of Reproductive Immunol Med J* 1995; 76 (5): 130–1.
23. **Балан В.Е.** *Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия).* Дис.... докт. мед.наук. М., 1998.
24. **Сметник В.П., Тумилович Л.Г.** *Неоперативная гинекология.* М.: Медицинское информационное агентство, 2003.
25. **Рубченко Т.Н., Краснополяский В.И., Лукашенко С.Ю.** *Метаболические нарушения у женщин с хирургической менопаузой и их коррекция с помощью ЗГТ.* *Пробл. репрод.* 1999; 5(3): 59–63.
26. **Рябцева И.Т., Шаповалова К.А.** *Заместительная гормональная терапия при синдроме постменопаузы.* *Вест. Рос. ассоц. акуш.-гин.* 2000; 2: 92–4.