

ОБЗОР

Преждевременная недостаточность яичников: информационный документ Международного общества по менопаузе

N. Panay (a), R. A. Anderson (b), R. E. Nappi (c), A. J. Vincent (d,e), S. Vujovic (f), L. Webber (g) и W. Wolfman (h)

- a.** Больница Королевы Шарлотты и Челси, Челси и Вестминстер, Имперский колледж, Лондон, Великобритания;
- b.** Центр репродуктивного здоровья MRC, Королевский медицинский исследовательский институт, Эдинбургский университет, Великобритания;
- c.** Научно-исследовательский центр репродуктивной медицины, гинекологической эндокринологии и менопаузы, отделения акушерства и гинекологии, IRCCS S. Matteo Foundation, Отделение клинических, хирургических, диагностических и педиатрических наук, Университет Павии, Павия, Италия;
- d.** Отделение эндокринологии, Monash Health, Клейтон, Виктория, Австралия;
- e.** Центр медицинских исследований и внедрения Monash, Школа общественного здравоохранения и профилактической медицины, Университет Монаша, Клейтон, Виктория, Австралия;
- f.** Медицинский факультет, Клиника эндокринологии, диабета и болезней обмена веществ, Клинический центр Сербии, Белградский университет, Белград, Сербия;
- g.** Госпиталь Сент-Мэри, Имперский колледж здравоохранения NHS Trust, Лондон, Великобритания;
- h.** Кафедра акушерства и гинекологии, Больница Маунт Синай, Университет Торонто, Торонто, Онтарио, Канада

АВТОР ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Nick Panay, Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, Du Cane Road, London W12 0HS, UK; эл. почта: nickpanay@msn.com

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Преждевременная недостаточность яичников; гормональная терапия; кардиометаболические нарушения; остеопороз; когнитивное здоровье; репродуктивное здоровье; фертильность; донация ооцитов

АННОТАЦИЯ

Целью данного информационного документа Международного общества по менопаузе, посвященного преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), является публикация новейшей информации по этому вызывающему озабоченность состоянию. ПНЯ имеет далеко идущие последствия вследствие своего влияния на общее качество жизни, психологическое состояние и качество сексуальной жизни, перспективы в отношении фертильности и на состояние костной ткани, сердечно-сосудистой системы и когнитивную функцию в отдаленной перспективе. Прогресс в понимании этиологии, диагностики и вариантов оптимального лечения при этом состоянии до сих пор был медленным из-за сложного характера самого состояния и раздробленности исследований. Недавние достижения в эпидемиологических и генетических исследованиях расширили наше понимание этого состояния, и планируются рандомизированные проспективные исследования, направленные на выбор стратегий, которые улучшат качество жизни пациенток и будут

способствовать их благополучию в долгосрочной перспективе. Международное общество по менопаузе поручило ряду экспертов, ведущих специалистов в своих областях, изложить новейшие данные по изучению данного состояния, дать советы по практическим подходам к лечению и предложить направления будущих исследований. Мы надеемся, что в дальнейшем будет организована международная рабочая группа, задачей которой станет разработать совместное заключение основных занимающихся этой темой организаций, ускорить сбор данных в рамках международного регистра ПНЯ и их анализ, а также способствовать прогрессу в ключевых областях исследований.

Введение

Развитие первичной недостаточности яичников у молодой женщины и постановка соответствующего диагноза связаны с физическими и эмоциональными последствиями для нее, которые могут перевернуть всю ее жизнь. Поэтому удивительно,

что относительно небольшие ресурсы в мировом масштабе действуются, чтобы понять, что вызывает это состояние, и как оптимально бороться со множеством последствий преждевременного угасания функции яичников, приводящего к хронической гипоэстрогенации. В терминах, которые используются для описания этого состояния, все еще сохраняются противоречия. Fuller Albright, эндокринолог из Гарвардского университета, первым описал это состояние как первичную яичниковую недостаточность, чтобы подчеркнуть, что «первичный» дефект связан с яичниками. Международное общество по менопаузе и другие эксперты полагают, что это состояние следует именовать преждевременной недостаточностью яичников, хотя многие продолжают называть его первичной яичниковой недостаточностью и преждевременной менопаузой. Термин «преждевременная недостаточность яичников» рекомендуется, поскольку «преждевременная» охватывает и спонтанные, и ятогенные случаи угасания функции яичников, а недостаточность отражает возможность некой промежуточной активности яичников, которая может привести к овуляции и даже наступлению беременности. Противоречия существуют также в отношении точных диагностических критерииов и оптимальных вариантов лечения ПНЯ. Все эти факторы часто ведут к поздней постановке диагноза и позднему началу лечения ПНЯ. Поэтому Международное общество по менопаузе поручило ряду экспертов в этом информационном документе изложить новейшие данные по изучению данного состояния и предложить практические подходы к лечению и направления будущих исследований.

Данный документ содержит следующие разделы: Демографические характеристики и этиология; патофизиология и причины; клиническая картина и диагностика; психосексуальное и психосоциальное здоровье; кардиометаболические нарушения; минеральная плотность кости; когнитивное здоровье; репродуктивное здоровье; практические подходы к лечению; регистр ПНЯ; краткое резюме; заключение.

Демографические характеристики и этиология преждевременной недостаточности яичников

ПНЯ, или гипергонадотропный гипогонадизм – это угасание функции яичников в возрасте до 40 лет. При этом более, чем у 25% женщин, активность яичников может периодически возобновляться¹; и характерны аменорея и гипоэстрогения. Используется пороговый возраст 40 лет, поскольку он составляет два стандартных отклонения от среднего возраста естественной менопаузы. Было подсчитано, что ПНЯ развивается примерно у 1% женщин,² но его распространенность в разных странах может быть разной: в Швеции она составляет 1,9%, при этом 0,2% обусловлены ятогенными причинами³. Недавнее исследование распространенности ПНЯ и ранней менопаузы в мире показало, что совокупная распространенность ПНЯ доходит до 3,7% (95% доверительный интервал (ДИ) 3,1–4,3), и что она выше в странах со средним или низким Индексом гуманитарного развития⁴. ПНЯ встречается у 1/1000 женщин моложе 30 лет и у 1/10 000 женщин

моложе 20 лет⁵. Этиология этого состояния у 70–90% женщин неизвестна⁶. Известные причины включают в себя генетические нарушения (сцепленные с Х-хромосомой и аутосомные), аутоиммунные, инфекционные заболевания, метаболические нарушения, действие токсинов и ятогенные причины, в том числе последствия химиотерапии, лучевой терапии или хирургического вмешательства^{7,8}.

Патофизиология преждевременной недостаточности яичников

Женщины рождаются с наличием в яичниках 700 000 – 1 миллиона примордиальных фолликулов. То, сколько времени сохранится этот запас, определяет длительность репродуктивной фазы жизни, как правило, около 400 циклов овуляции. ПНЯ обусловлена истощением запаса этих фолликулов с последующим развитием бесплодия и прекращением выработки яичниками эстрогенов. Причины ПНЯ могут включать в себя уменьшение запаса примордиальных фолликулов вследствие ускоренной атрезии или разрушения фолликулов, либо проблемы с поддержкой, рекрутментом или созреванием примордиальных или растущих фолликулов. Сочетание разных факторов (генетические факторы, употребление наркотиков, иммунные заболевания, хирургическое вмешательство на органах малого таза или воздействие химических веществ) могут в конечном счете спровоцировать развитие этого состояния⁹. «Синдром резистентных яичников» – редкое заболевание, которое характеризуется повышенением уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лутеинизирующего гормона (ЛГ), несмотря на нормальный уровень антимюллера гормона (АМГ) и нормальное количество антравальных фолликулов. Яичники не реагируют на эндогенный и экзогенный ФСГ вследствие генетической или иммунной инактивации рецепторов к ФСГ или ЛГ (см. раздел «Генетические факторы»)¹⁰.

Возможно также, что спонтанный ПНЯ может быть частью синдрома старения у некоторых женщин. Появляется все больше данных о том, что эпигенетическое старение начинается уже через несколько недель после зачатия в тканях плода¹¹. Преждевременное старение, которое ранее считалось обусловленным исключительно дефицитом гормонов у женщин с ПНЯ, может, таким образом, корректироваться гормональной терапией (ГТ) лишь отчасти. Это крупная проблема общественного здоровья, учитывая хорошо известные отдаленные последствия ПНЯ, такие как остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания и деменция. Еще большее беспокойство вызывает то, что согласно недавнему исследованию более чем у 11 000 австралийских женщин, у женщин с ПНЯ почти втрое выше риск развития множественных заболеваний после шестидесяти лет, после коррекции на количество хронических заболеваний в исходный момент и связанные с ними факторы риска¹². Патофизиологические механизмы ПНЯ, включая явление эпигенетического старения в развивающихся органах, например, яичниках, заслуживают, таким образом, более пристального медицинского и научного изучения.

Генетические факторы

До 30% женщин с идиопатической ПНЯ имеют близких родственниц с ранней менопаузой или ПНЯ, что говорит о наличии генетической этиологии¹³. При первичной аменорее в 21% случаев имеются нарушения кариотипа, при вторичной аменорее – только в 11% случаев¹⁴. При полногеномном секвенировании в последнее время обнаружен еще ряд мутаций¹⁵. Гены, которые связаны с ПНЯ, расположены в основном на X-хромосоме, но реже встречаются и аутосомные генетические вариации. Они могут влиять на развитие и функцию половых желез, влияя на репликацию и репарацию ДНК, мейоз, гормональную, иммунную или метаболическую регуляцию¹⁶.

X-сцепленные хромосомные нарушения

Синдром Тернера:

Синдром Тернера наблюдается с частотой 1 на 2500 рождений и включает частичную или полную утрату одной X-хромосомы (делеции, транслокации, инверсии, изохромосомы, известны также случаи мозаицизма)¹⁷. Утрата генов X-хромосомы ведет к инактивации важных продуктов связанных с X-хромосомой генов¹⁸. Эти женщины обычно рождаются с нормальным количеством примордиальных фолликулов, которые затем подвергаются ускоренной атрезии¹⁹. У некоторых женщин с первичной аменореей, особенно с наличием генного материала Y-хромосомы в кариотипе, могут иметься полосковидные гонады. Женщины с мозаицизмом X-хромосом чаще обращаются к врачу в различное время после наступления менархе²⁰. У них могут отмечаться фенотипические особенности, включая низкий рост, лимфедему, крыловидную шею, нарушения зрения, косоглазие, средний отит, высокое куполообразное небо, широко расставленные соски, вдавленную грудную клетку, множественные невусы, вальгусную деформацию локтевых суставов, укорочение 4-й пястной кости, а также пороки развития сердца (коарктация или другие пороки развития аорты) и мочевыводящих путей. Женщин с синдромом Тернера лучше всего лечить в многопрофильной клинике, вследствие возможных отдаленных проблем со здоровьем, включая потенциальные риски при беременности, нарушения слуха и затруднения с обучением, сахарный диабет, целиакию, гипотиреоз, нарушение функции печени, дислипидемию, ишемическую болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания²¹. Если в некоторых клетках присутствуют гены Y-хромосомы, рекомендуется провести гонадэктомию²².

Синдром ломкой X-хромосомы:

Премутация в гене FMR-I, которую несет 1 из 250 женщин, влияет на количество копий тринуклеотидного повтора CGG в этом гене в 5' области на хромосоме X²³. В норме количество повторов составляет 5–45. Полное проявление синдрома, выражающегося умственной отсталостью и аутизмом, наблюдается у мужчин с 200 повторами. При наличии 55–200 повторов (что называют премутацией), имеется 20% вероятность развития ПНЯ и повышенный риск атаксии при старении²⁴, что наблюдается у 8–16% носителей. Для про-

филактики тяжелой умственной отсталости у потомства мужского пола рекомендуется генетический скрининг членов семьи; он рекомендуется также для женщин-носительниц, которые собираются замораживать яйцеклетки или же планируют беременность²⁵.

Другие X-сцепленные и аутосомные мутации:

Мутации генов на X-хромосоме, такие как BMP-15 и DIAPH2, и аутосомальных генов, например, GDF9, ESR 1, NOBOX, FSHR, LHR, FSH, ген ингибина A, GALT, AIRE, NOGGIN, POLG (митохондриальные заболевания), CYP19A1, FOXL2 (сопровождается синдромом блефарофимоза/птоза/обратного эпикантуса), FOXO3 и ген стероидогенного фактора 1 являются редкими причинами ПНЯ. Некоторые редкие мутации могут быть связаны с неврологическими проявлениями, быть причиной определенных синдромов и приводить к повышенному риску злокачественных новообразований, а ПНЯ является лишь одним из их проявлений. Примерами являются синдром Луи-Бар (сопровождается дегенерацией мозжечка, телеангиэктазиями, нарушением глазодвигательной функции и иммунодефицитом) и синдромы Блума (низкий рост, характерная кожная сыпь и преждевременное старение) и Перро (нейросенсорные нарушения слуха, дисгенезия яичников)¹⁸. Наличие других фенотипических проявлений вместе с ПНЯ должно быть основанием к немедленному направлению к специалисту по генетическому консультированию для возможных дополнительных генетических тестов¹⁸.

В редких случаях первичный гипергонадотропный гипогонадизм может быть обусловлен мутациями рецепторов к гонадотропинам. Инактивирующий вариант гена ЛГ и дефекты стероидогенных ферментов (мутация StAR, CYP17 и ароматазы) нарушают выработку эстрадиола, что ведет к низкому уровню эстрогенов и высокому уровню ФСГ, несмотря на некоторый рост фолликулов.

Аутоиммунные причины/связь с аутоиммущими заболеваниями

Спонтанный ПНЯ в 4–30% случаев связан с аутоиммущими заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет I типа, надпочечниковая недостаточность, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, целиакия, миастения и алопеция. Однако нет данных в пользу того, что явное частое сочетание аутоиммущих заболеваний и ПНЯ указывает на причину ПНЯ как воспалительное разрушение ооцитов.

ПНЯ может развиваться при наследственных аутоиммущих заболеваниях, полигландулярных аутоиммущих синдромах типа I (мутация AIRE) и типа II. Синдром аутоиммунной полиэндокринопатии типа I обычно проявляется в детстве кандидозом кожи и слизистых, болезнью Аддисона и гипопаратиреозом. Его причиной являются мутации в гене аутоиммунной регуляции AIRE на хромосоме 21. ПНЯ, сопровождающийся появлением аутоантител к стероидогенным клеткам в различных эндокринных и других органах,

может привести к лимфоцитарному оофориту у 60% больных. Синдром типа II вызывает надпочечниковую недостаточность, сахарный диабет типа 1, гипотиреоз или болезнь Грейвса и, реже, ПНЯ17.

У женщин с аутоиммунным ПНЯ могут обнаруживаться аутоантитела к ткани надпочечников или 21-гидроксилазе (примерно 4% всех женщин с ПНЯ). Эти антитела вызывают иммунный ответ к тканям яичника, включающий цитокины, В и Т-лимфоциты, который сопровождается лимфоцитарной инфильтрацией, разрушением фолликулов, приводящим к оофориту²⁶ и, на ранней стадии, к увеличенным кистозным яичникам. ПНЯ может развиться раньше, чем проявится надпочечниковая недостаточность, поэтому рекомендуется при обнаружении антител к ткани надпочечников направить пациентку к эндокринологу^{27,28}.

Инфекционные причины

В редких случаях ПНЯ может быть связан с перенесенным эпидемическим паротитом²⁹ или инфекцией вирусом иммунодефицита человека, либо вследствие лечения антивирусными препаратами, либо вследствие самой инфекции³⁰, а также, возможно, с туберкулезом, малярией, цитомегаловирусной инфекцией и ветряной оспой.

Токсические причины

ПНЯ может быть связан с воздействием полициклических ароматических углеводородов, например, из сигаретного дыма^{31,32}. Воздействие фталатов и бисфенола А, которые используются при производстве пластмасс, а также других загрязняющих окружающую среду веществ, предлагалось в качестве одной из возможных причин ПНЯ³³.

Метаболические причины

Аутосомное генетическое нарушение, известное как галактоземия, вызванное дефицитом фермента галактоза-1-фосфат уридилтрансферазы (GALT), связано с накоплением галактозы в органах с высокой экспрессией GALT (печень, почки, яичники и сердце), и может приводить к токсичным для ооцитов уровням галактозы, что ведет к развитию ПНЯ³⁴.

Ятрогенные причины

ПНЯ может быть следствием химиотерапии, лучевой терапии или хирургического лечения. Эффекты химиотерапии зависят от типа препаратов, имевшегося яичникового резерва, дозы и возраста пациентки на момент химиотерапии^{35,36}. Самыми частыми препаратами, вызывающими ПНЯ, являются циклофосфамид, цисплатин и доксорубицин³⁷. Аналоги гонадолиберина могут отчасти защитить яичники при химиотерапии, но результаты часто противоречивы³⁸. У женщин, получавших антрациклины и алкилирующие препараты, высок риск ПНЯ, а у тех, кому проводится аллогенная трансплантация стволовых клеток, он очень высок (> 90%)³⁹. Облучение, уже в дозе 1 Гр, которое применяется при некоторых злокачественных

новообразованиях у детей, либо местно, либо наведенным пучком, также может приводить к развитию ПНЯ⁴⁰. Причинами могут быть также эмболизация маточных артерий и операции на органах малого таза, включая лечение перекрута яичников, удаление эндометриом, кист яичника и злокачественных опухолей малого таза, или плановые операции при мутациях генов BRCA.

Клиническая картина и диагностика преждевременной недостаточности яичников

Анамнез – основные черты

Важно собрать подробный личный и семейный анамнез пациентки. Недавнее программное заявление⁴¹ указывает на следующие прогностические факторы ПНЯ (особенно выделенные курсивом):

- Генетические нарушения
- Преждевременная или ранняя менопауза у ближайших родственниц
- Многократная беременность
- Раннее менархе
- Отсутствие родов/малое количество детей
- Курение (дозозависимый эффект)
- Недостаточная масса тела

Симптомы и биомаркеры

Клиническая картина ПНЯ обычно заключается во вторичной аменорее или олигоменорее, сниженной fertильности и симптомах дефицита эстрогенов. Однако фенотип при спонтанном ПНЯ может быть крайне вариабельным: у некоторых женщин практически нет симптомов, не считая аменорею разной степени выраженности. На симптомы влияет множество факторов, включая причину ПНЯ; симптомы могут быть более тяжелыми и отличаться качественно, например, психосоциально/психосексуально, при ятрогенном ПНЯ⁴²⁻⁴⁴. Кроме того, при ПНЯ симптомы могут быть более тяжелыми, чем при естественной возрастной менопаузе.

Хотя эти симптомы могут быть вариабельными вследствие периодической выработки яичниками гормонов, общей чертой является выявление низкого яичникового резерва с аменореей или олигоменореей. Большинство рекомендаций на сегодня требуют подтверждения двумя случаями повышенного уровня ФСГ с разницей в 4–6 недель^{5,45-47}. Наиболее часто используемым предельным уровнем является > 40 МЕ/л, хотя в рекомендациях Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи предлагается использовать уровень > 30 МЕ/л⁴⁷, а в рекомендациях Европейского общества репродукции у человека и эмбриологии предлагается использовать более низкое пороговое значение > 25 МЕ/л⁵. Если у женщины еще наблюдаются менструации, эти исследования следует проводить в дни 2–3 цикла. Однако важно не проводить избыточную диагностику ПНЯ у женщин с регулярным менструальным циклом без наличия в анамнезе характерных нарушений цикла.

АМГ, который вырабатывается растущими антравальными фолликулами, в настоящее время рассматривается как наиболее надежный показатель нарушенного яичникового резерва, особенно сегодня, когда более доступными стали высокочувствительные стандартизованные анализы. Определение АМГ можно проводить для подтверждения диагноза ПНЯ, хотя предельное диагностическое значение не установлено, и АМГ может не выявляться уже за 5 лет до прекращения менструаций; кроме того, это исследование доступно не везде, особенно в первичной медицинской помощи, и достаточно дорого, что препятствует его рутинному использованию в качестве диагностического теста на ПНЯ⁴⁷.

Высказывалось предположение, что уровень АМГ можно использовать для предсказания времени наступления спонтанного ПНЯ, а также естественной менопаузы, но, несмотря на сложное моделирование, польза в случае ПНЯ не подтверждена⁴⁷. С другой стороны, есть данные, говорящие о том, что АМГ может использоваться для диагностики и предсказания угасания функции яичников после ятrogenных вмешательств, например, химиотерапии при раке молочной железы⁴⁸. Трансвагинальное УЗИ, а также оценка наличия анатомических нарушений также могут быть полезны, так как дают информацию по объему яичников и числу антравальных фолликулов (ЧАФ). При ПНЯ эти показатели обычно снижены и, как правило, коррелируют с уровнями АМГ⁴⁹, хотя в отдельных случаях отмечается близкое к норме ЧАФ, несмотря на низкие уровни АМГ. АМГ, по-видимому, лучше предсказывает ответ яичников на терапию гонадотропином, чем ЧАФ, при искусственном оплодотворении⁵⁰; экстраполируя, он может быть лучшим прогностическим фактором развития ПНЯ, хотя это требует подтверждения.

Другие важные диагностические исследования

Если диагноз спонтанного ПНЯ представляется вероятным, то следует предложить пациентке провести исследование кариотипа и выявление премутации гена FMR1. В случае ограниченных ресурсов генетическое тестирование следует в первую очередь проводить женщинам с ранним ПНЯ (< 30 лет), женщинам с затруднениями в обучении и женщинам с наличием ПНЯ у ближайших родственниц, хотя в идеале его следует предлагать всем женщинам с ПНЯ. Другие генетические тесты обычно проводят в научно-исследовательских центрах. Полногеномное секвенирование может позволить идентифицировать новые геномные факторы, которые провоцируют ПНЯ, пока еще не выявленные при направленном секвенировании генов.

С учетом более высокой частоты аутоиммунных заболеваний при ПНЯ следует проводить исследование на аутоантитела. До определенной степени проводимые исследования зависят от анамнеза пациентки и ее ближайших родственников. Наиболее значимая клиническая связь между аутоиммунными заболеваниями и ПНЯ – с надпочечниковой недостаточностью; у 2,5–20% женщин с ПНЯ имеются признаки аутоиммунного поражения надпочечников с гистологическими признаками аутоиммунного оофорита, и у 10–20%

пациенток с болезнью Аддисона имеется ПНЯ⁵¹. Исследование на антитела к корковому веществу надпочечников или к 21-гидроксилазе в периферической крови – самый чувствительный метод, и это исследование следует проводить всем пациенткам с ПНЯ. В случае положительного результата необходимы исследования функции надпочечников. Определение аутоантител к тиреоидной пероксидазе и оценка функции щитовидной железы также необходимы, поскольку ПНЯ часто сопутствуют аутоиммунные заболевания щитовидной железы. Исследование на яичниковые антитела не рекомендуется из-за низкой корреляции с симптомами и гормональными биомаркерами и высокой частоты ложноположительных результатов⁵¹.

Оценка общего состояния здоровья

Учитывая, что влияние ПНЯ на кардиометаболические показатели и состояние костей хорошо изучено, оптимальное лечение этого состояния должно включать исходную оценку инсулинерезистентности, например, количества HbA1c, определение липидного профиля и выявление остеопороза посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). Важность этих исследований и частота, с которой их повторяют, у конкретной женщины зависит от местных ресурсов и личного и семейного анамнеза пациентки до заболевания. Хотя данных по рентабельности нет, ежегодная оценка маркеров сердечно-сосудистого риска представляется логичной, хотя при этом нужно учитывать возраст и профиль риска пациентки. Частоту денситометрии костей определяют исходя из наличия факторов риска (помимо ПНЯ), результатов исходной ДЭРА и изменений в минеральной плотности костей (МПК) с течением времени (см. раздел «Здоровье костей»).

Психосексуальное и психосоциальное здоровье женщин с преждевременной недостаточностью яичников

ПНЯ – это диагноз, меняющий всю жизнь женщины, с высоким риском психосексуальных и психосоциальных последствий⁵². Ранний дефицит гормонов способствует нарушению центральных и периферических компонентов сексуального ответа, что приводит к сниженному половому влечению (СПВ) и симптоматической вульвовагинальной атрофии (ВВА)/генитоуринарному менопаузальному синдрому (ГУМС)⁵³. Необходима значительная эмоциональная и когнитивная «перестройка» вследствие множественных эффектов ПНЯ, включая бесплодие, потенциальное раннее старение и сниженную самооценку⁵⁴. У женщин с ПНЯ только сниженные уровни андрогенов не объясняют выраженность нарушений сексуальной функции, ощущение неблагополучия и сексуальную неудовлетворенность⁵⁵. Действительно, интимные стимулы также играют роль⁵⁶, несмотря на меньшую частоту сексуальных фантазий и более редкую мастурбацию, а также меньшее сексуальное возбуждение, снижение количества смазки и усиление боли при половых контактах, что, по-видимому, обостряется недостаточным количеством андрогенов⁵⁵. Отсутствие влияния эстрогенов на половые пути⁵⁷ вероятно, лежит

в основе того, что у женщин с ПНЯ в 2,8 раза выше риск сексуальной дисфункции⁵⁸. Однако системная ГП не устраняет полностью у женщин с ПНЯ симптомы сексуальных нарушений⁵⁹. И эстрогены, и андрогены действуют совместно в головном мозге и в мочеполовой системе⁶⁰, и восполнение их дефицита необходимо с биопсихосоциальной точки зрения, как это рекомендуется для женщин после наступления менопаузы⁶¹.

Медицинские работники должны знать, что после постановки диагноза ПНЯ с высокой частотой развиваются депрессия и стресс, и сильно снижаются самооценка женщины и ее уверенность жизнью^{62,63}. Кроме того, женщины с ПНЯ получают меньше социальной поддержки⁶⁴, наблюдается положительная корреляция между функциональным и душевным благополучием⁶⁵. У женщин из разных групп ПНЯ наблюдаются снижение настроения, нарушение своего телесного образа и снижение уверенности в себе^{43,66}. Наиболее тяжелым для женщин аспектом ПНЯ является бесплодие; но нарушаются также и другие показатели физического и психологического благополучия⁴⁴. В другом исследовании женщины с ПНЯ сообщали о худшем психосоциальном функционировании со снижением качества жизни, высокой частотой эмоциональных ограничений, меньшей жизненной энергией и ухудшением ментального здоровья по сравнению с типичными женщинами в период менопаузы⁶⁷. Возраст, приливы и/или ночная потливость и уверенность пациентки являлись факторами, предсказывавшими психосоциальное функционирование.

Недавно получены данные, что двусторонняя овариэктомия⁶⁸ и даже гистерэктомия с сохранением яичников⁶⁹ до наступления естественной менопаузы связаны с возрастанием отдаленного риска депрессивных и тревожных симптомов; последнее, вероятно, связано с преждевременным угасанием функции яичников с недостаточной заместительной гормональной терапией.

Улучшение психосоциального и психосоциального здоровья

Женщины с ПНЯ должны иметь доступ к специалистам-психологам, которые помогут решить их проблемы, включая проблему недобровольной бездетности, и помочь в рамках консультирования делать информированный выбор. Базовое психологическое консультирование лежит в основе сексотерапии у женщин в период менопаузы⁷⁰, и его всегда следует предлагать женщинам с ПНЯ, поскольку у большинства из них недостаточно информации, особенно по сексуальным симптомам, которые вызывают у них значительные страдания из-за их более молодого возраста⁴⁴. Кроме того, женщины с ПНЯ эмоционально не готовы к диагнозу, и, согласно многим экспертам и рабочим группам, желательно структурированное вмешательство, чтобы справиться с многочисленными последствиями этого^{71,72}.

Психологическое консультирование играет важную роль как до, так и после стерилизующих медикаментозных и хирургических вмешательств, особенно

при доброкачественных опухолях или для снижения риска. Хороший пример - сочетание элементов когнитивно-поведенческой терапии с сексуальным проповеданием успешно применялось у женщин после сальпинго-овариэктомии для снижения риска злокачественных новообразований⁷³, и такое же вмешательство следует внедрить при ПНЯ, для того, чтобы дать женщине навыки справляться с нарушением сексуальной функции.

Психосексуальные и психосоциальные симптомы при ПНЯ заслуживают более углубленных исследований из-за сложности факторов, влияющих на это состояние; это поможет подобрать индивидуализированное лечение в длительной перспективе, с сочетанием гормональных и негормональных методов^{53,74}. Выбор лечения определяется клинической оценкой; его цель – устранить, если это возможно, недостаточность андрогенов⁵³, назначая трансдермальный эстрадиол в соответствующей дозе⁷⁵ и/или назначая трансдермальный тестостерон в типичной для физиологического диапазона в период до менопаузы дозе^{76,77}. Другие медикаментозные и немедикаментозные вмешательства идентичны тем, что используются при обычной менопаузе. Когнитивно-поведенческая и сексуальная терапия должны разрабатываться с учетом особых потребностей женщин с ПНЯ⁵³.

Кардиометаболическое здоровье у женщин с преждевременной недостаточностью яичников

Сейчас общепризнано, что ПНЯ связан с повышенной частотой сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Даже базальные уровни ФСГ > 7 МЕ/л связаны с неблагоприятными изменениями в маркерах сердечно-сосудистого риска⁷⁸. Tao et al.⁷⁹ выявили возрастание риска ишемической болезни сердца при ПНЯ на 48% по сравнению с риском у женщин, последняя менструация которых пришлась на возраст 50 лет. В метаанализе десяти обсервационных исследований (1966–2012), включавших 190 588 женщин с 9440 событиями, было показано, что ПНЯ является независимым фактором риска ишемической болезни сердца и поражения коронарных сосудов⁸⁰. Хорошо известно, что у женщин с ПНЯ, не получающих лечения, выше смертность⁸¹⁻⁸³.

В Шанхайском исследовании женского здоровья, включавшем 1003 случая ПНЯ, было найдено возрастание риска смерти, составлявшее 1,29 (95% ДИ 1,08–1,54)⁸⁴.

В крупнейшем на сегодня исследовании были объединены данные 15 обсервационных исследований из пяти стран и регионов, включавших 301 438 женщин⁸⁵. По сравнению с женщинами, у которых менопауза наступила в возрасте 50–51 года, риск сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца или инсульта) у женщин с ПНЯ был выше (отношение рисков [ОР] 1,55, 95% ДИ 1,38–1,73; $p < 0,0001$) с почти линейной зависимостью ответа от дозы. Каждый год снижения возраста наступления менопаузы был связан с возрастанием риска сердечно-сосудистых заболеваний на 3%⁸⁵.

Спонтанная и хирургическая преждевременная недостаточность яичников и сердечно-сосудистые заболевания

В недавнем исследовании спонтанного и хирургически индуцированной ПНЯ была подтверждена статистически значимая связь между возрастом наступления менопаузы и составной первичной конечной точкой исходов (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, стеноз аорты, регургитация митрального клапана, фибрillation предсердий, ишемический инсульт, заболевание периферических артерий и венозная тромбоэмболия (ВТЭ)⁸⁶. Из 144 260 женщин, включенных в исследование, у 4904 (3,4%) был спонтанный ПНЯ, а у 644 (0,4%) индуцированный хирургически. Первичный исход был отмечен у 292 (6,0%) женщин со спонтанным ПНЯ (8,78/1000 пациенто-лет) и 49 (7,6%) женщин с хирургически индуцированным ПНЯ (11,27/1000 пациенто-лет), по сравнению с 5415 (3,9%) женщин без ПНЯ (5,70/1000 пациенто-лет). Для первичного исхода спонтанный и хирургический ПНЯ имели ОР 1,36 (95% ДИ 1,19–1,56; $p < 0,001$) и 1,87 (95% ДИ 1,36–2,58; $p < 0,001$), соответственно, после коррекции на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и ГТ. В двух метаанализах^{86,87} были сделаны попытки оценить различия в рисках между спонтанным и хирургически индуцированным ПНЯ. В одном из них не было выявлено статистически значимых различий в сердечно-сосудистом риске между этими типами ПНЯ⁸⁷. Это может объясняться тем, что различий не существует, или тем, что ограниченное количество изучавшихся случаев и особенности методологии привели к ложноотрицательному ответу. В другом метаанализе заявлено, что из-за малого количества доступных исследований в некоторых анализах авторы не смогли оценить влияние типа менопаузы в своей работе⁸⁸.

Влияние гормональной терапии на спонтанную и ятрогенную преждевременную яичниковую недостаточность

Гипоэстрогения оказывает действие на многие факторы и процессы, включая липидный профиль, инсулинорезистентность, ожирение, воспаление, артериальную гипертензию, вазоконстрикцию, дисфункцию вегетативной нервной системы, нарушения синтеза оксида азота и нарушение потоко-опосредованной вазодилатации⁸⁹. Польза от раннего начала ГТ была подтверждена во многих недавних исследованиях и метаанализах у женщин с естественной и хирургически индуцированной менопаузой. Доза и тип гормонов при начале терапии, по-видимому, играют ключевую роль для предотвращения ишемической болезни сердца⁹⁰. У женщин с ПНЯ метаанализы показали, что те, кто дольше получает ГТ, особенно дольше 10 лет, имеют наименьший риск сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с женщинами, не получающими ГТ^{85,91}.

Эстрогены снижают уровни холестерина, повышают уровни липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина А1, снижают уровни липопротеи-

нов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов и увеличивают синтез рецептора аполипопротеина В100. Под влиянием эстрогенов небольшие плотные частицы ЛПНП, которые подвержены окислительному повреждению, выводятся посредством антиоксидантных механизмов и встраиваются в субэндотелиальное пространство. Оральная ГТ, особенно в случае дроспиренона как прогестагена, и трансдермальная ГТ снижают активность ангиотензин-превращающего фермента, снижая таким образом артериальное давление⁹². Терапия эстрогенами также обладает антиоксидантным действием, увеличивая уровни эндотелиальной NO-синтазы и выработку оксида азота, снижая уровень эндотелина 1 и нормализуя артериальное давление, функцию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и экспрессию молекул адгезии. Терапия 17-эстрадиолом может оказывать антиаритмическое действие, ингибируя кальциевые каналы⁹³.

В исследовании функции эндотелия⁹⁴ 18 женщин с ПНЯ обследовали перед 6 месяцами ГТ и после этого. Их сравнивали с контрольной группой из 20 женщин до наступления менопаузы, с регулярным менструальным циклом. Потоко-опосредованная дилатация плечевой артерии у женщин с ПНЯ была статистически значимо ниже в исходный момент, по сравнению с контрольной группой. После шести месяцев ГТ в группе ПНЯ потоко-опосредованная дилатация вернулась к показателям в контрольной группе. В другом исследовании у молодых женщин с гипогонадизмом возрастающие дозы эстрадиола внутри (1, 2 и 4 мг) приводили к уменьшению толщины комплекса интима-медиа⁹⁵.

Сердечно-сосудистые исходы сильно зависят от типа применяемого эстрогена. Женщин с ПНЯ рандомизировали в группы либо трансдермального эстрадиола с прогестероном (вагинальный или пероральный путь введения), либо комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего 30 мкг этинилэстрадиола. Среднее систолическое (различие между группами 7,3 мм рт. ст., 95% ДИ 2,5–12,00 мм рт. ст.) и диастолическое (7,4 мм рт. ст., 95% ДИ 2,5–12,00 мм рт. ст.) артериальное давление, уровень ангиотензина II в плазме и креатинина в сыворотке были статистически значимо ниже в группе ГТ, чем в группе КОК к концу 12 месяцев лечения⁹⁶.

Хотя в некоторых исследованиях показано, что ГТ у женщин с ПНЯ, особенно при лечении более 10 лет, связано со снижением сердечно-сосудистого риска, это наблюдалось не во всех исследованиях^{86–88}. Трудно полностью изучить связь сердечно-сосудистого риска при ПНЯ с ГТ в когортных исследованиях, поскольку не всегда есть точные данные по времени начала терапии, дозе, типу и длительности ГТ. Идеальным было бы длительное проспективное рандомизированное исследование, но в его отсутствие полезную информацию должны дать качественные данные проспективно составленного международного регистра^{71,72}.

Метаболические изменения

Эстрадиол регулирует многие из ключевых ферментов митохондриального энергетического метабо-

лизма, включая переносчики глюкозы, необходимые для регуляции поступления глюкозы в клетки. Гипоэстрогеня вызывает центральное ожирение, воспаление жировой клетчатки, жировую дистрофию печени и изменения в захвате глюкозы клетками из крови, не влияя при этом на синтез свободных жирных кислот *de novo*. Kuylaksizoglu et al. подтвердили наличие инсулинерезистентности у пациенток с ПНЯ с наличием гипоэстрогенов⁹⁷. Эстрогены оказывают благоприятное действие на метаболизм глюкозы и инсулина, повышая таким образом чувствительность к инсулину⁹¹. Факторы стресса увеличивают уровни инсулина и кортизола⁹⁸, метформин также обладает потенциальным благоприятным действием на такие метаболические показатели, как инсулинерезистентность, глюконеогенез и иммунная функция⁹⁹⁻¹⁰¹. В открытом рандомизированном исследовании 17 женщин с синдромом Тернера, в котором участницы получали либо коньюгированные лошадиные эстрогены в дозе 0,625 мг, либо 30 мкг этинилэстрадиола с прогестагеном в течение 6 месяцев, было найдено, что оба метода лечения эффективно нормализовали гиперинсулинемию.

Здоровье костей у женщин с преждевременной недостаточностью яичников

Остеопороз – одна из основных проблем у женщин с ПНЯ^{43,44}, его распространенность составляет от 8% до 27%, в зависимости от используемого определения (МПК или переломы) и причины ПНЯ^{12,103-105}. У женщин с ПНЯ статистически значимо ниже МПК^{105,106} и выше риск остеопороза, чем у женщин с обычным возрастом наступления менопаузы (отношение шансов 2,54; 95% ДИ 1,63–3,96)¹², особенно у женщин моложе 70 лет^{12,105}. Механизмы снижения массы костной ткани включают в себя: недостаточную пиковую костную массу; усиленную резорбцию костной ткани при дефиците эстрогенов; наличие сопутствующих заболеваний, увеличивающих риск остеопороза; и потенциальные дефекты, зависящие от причины ПНЯ¹⁰⁷.

Выявленные факторы риска низкой МПК включают в себя как общепризнанные, так и специфичные факторы и, у женщин со спонтанным ПНЯ с нормальным кариотипом, включают: возраст < 20 лет на момент появления нерегулярных менструаций, отсрочку в постановке диагноза > 1 года, низкую концентрацию витамина D в сыворотке, малое количество кальция в рационе, несоблюдение режима ГТ и недостаточную физическую активность^{103,106}. У женщин с синдромом Тернера возможны дополнительные факторы, способствующие снижению массы костной ткани, в том числе генетически обусловленная ломкость костей, повышенный риск целиакии и повышенный риск переломов вследствие снижения слуха и зрительно-пространственных нарушений¹⁰⁷. Целиакия связана также с аутоиммунным ПНЯ. Важно, что методы оценки риска переломов, такие как FRAX, не валидированы для женщин моложе 40 лет.

Поддержание здоровья костей при ПНЯ можно кратко охарактеризовать следующим образом: оценка состояния костей, включая клинические факторы риска, биохимические исследования и визуализирую-

щие исследования (ДЭРА); немедленное назначение ГТ (если она не противопоказана); соответствующие изменения образа жизни; просвещение; постоянное наблюдение (Рисунок 1). Однако целый ряд факторов, включая пробелы в знаниях потребителя и врача, недостаточное проведение скрининга, противоречия в определениях остеопороза у молодых взрослых и позднее начало гормональной терапии и несоблюдение ее режима приводят к недостаточному вниманию к здоровью костей у женщин с ПНЯ^{97,108-112}.

Женщины с ПНЯ недостаточно осведомлены об остеопорозе, вследствие чего не всегда стремятся проходить скрининг и не следят за оптимальным количеством кальция в рационе¹¹⁰. Ряд врачей, включая врачей первичной помощи, гинекологов и эндокринологов, участвуют в ведении женщин с ПНЯ, и эти врачи обладают разными уровнями осведомленности о поддержании здоровья костей^{111,112}.

Диагноз низкой МПК и остеопороза у женщин моложе 40 лет ставить трудно, поскольку использовать Т-показатель для МПК, полученный по данным ДЭРА, для диагностики остеопороза обычно нельзя до тех пор, пока не будет достигнута пиковая масса костной ткани¹¹³. Кроме того, МПК может занижаться у женщин с низким ростом, например, у женщин с синдромом Тернера¹⁰⁷. Однако эта проблема может быть преодолена с внедрением новых методов диагностики, таких как оценка индекса трабекулярных костей¹¹⁴. В Программном заявлении Международного общества клинической денситометрии от 2019 г. рекомендуется использовать Z-показатели < -2 для определения низкой МПК у женщин до наступления менопаузы; однако это не относится именно к женщинам с ПНЯ¹¹⁵.

В обзоре Международного фонда остеопороза, посвященном остеопорозу у молодых взрослых, предложено использовать Z-показатель < -2 (означает плотность костной ткани на два стандартных отклонения ниже скорректированного по возрасту среднего значения) для определения низкой МПК у молодых взрослых, которые не достигли пикового значения массы костной ткани. Следует избегать термина «остеопения». Однако предлагается по-прежнему использовать Т-показатель < -2,5 (плотность костной ткани на 2,5 стандартных отклонения ниже среднего значения, скорректированного на пиковую костную массу у молодых взрослых) для диагностики остеопороза у молодых взрослых, страдающих хроническими заболеваниями, влияющими на метаболизм костной ткани, включая гипогонадизм, что включает в себя ПНЯ и, таким образом, соответствует определению остеопороза согласно Всемирной организации здравоохранения¹¹³. В целом, наличие патологических переломов, особенно переломов позвонков, и/или Т-показатель < -2,5 у подростка или женщины с ПНЯ (если только она еще не продолжает растя) являются диагностическими критериями остеопороза.

Систематическая оценка клинических рекомендаций по поддержанию здоровья костей у женщин с ПНЯ продемонстрировала различное качество данных и скучность данных высокого качества¹¹⁶.

Все рекомендации сходятся на том, что следует начать ГТ и продолжать ее по крайней мере до воз-

раста естественной менопаузы, но имеются расхождения в отношении скрининга и наблюдения, и нет консенсуса относительно оптимальной ГТ. Систематические обзоры исследований, включающих женщин с ПНЯ различной этиологии, хотя их и ограничивают малые объемы выборок, гетерогенность популяции и методологические различия, демонстрируют, что ГТ поддерживает или увеличивает МПК, в то время как у женщин, получающих плацебо, наблюдается потеря костной ткани^{117,118}. Однако этиология ПНЯ или тип ГТ влияют на МПК. Данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показывают, что лечение более «физиологическими» дозами 100–150 мкг трансдермально или 2 мг внутрь эстрадиола может превосходить этинилэстрадиол в дозе 30 мкг в отношении ответа по нарастанию МПК позвонков и маркеров костного метаболизма^{119,120}. Исследования МПК у женщин с ПНЯ с использованием оральных контрацептивов, содержащих эстрадиол, на сегодняшний день не проводились. Не было отмечено различий в возрастании МПК на протяжении 5 лет в РКИ у 20 женщин с синдромом Тернера, которые получали эстрадиол внутрь в дозе 4 мг или 2 мг, хотя безжировая масса тела при более высокой дозе препарата возрастила¹²¹. Черед 1 год наблюдения в исследовании 60 женщин с ПНЯ, вызванным трансплантацией стволовых клеток¹²², сообщалось о статистически значимом снижении МПК при назначении только кальция с витамином D, об отсутствии статистически значимых изменений при назначении эстрадиола в дозе 2 мг внутрь, но о статистически значимом возрастании МПК при назначении ризедроната внутрь в дозе 35 мг в неделю или трех инфузиях золедроновой кислоты.

Что касается дополнительной терапии тестостероном, получены противоречивые результаты. Положительное влияние на МПК наблюдалось в пилотном исследовании у 14 женщин с синдромом Тернера, получавших метилтестостерон в дозе 1,5 мг¹²³, однако не наблюдалось улучшения при добавлении трансдермального тестостерона в РКИ у 145 женщин с идиопатическим ПНЯ¹²⁴.

Ведение женщин с ПНЯ, которым противопоказана ГТ, например, женщин с раком молочной железы, требует направления к специалисту для подбора другой терапии, направленной на подавление резорбции кости (бисфосфонаты или деносумаб)⁵.

Предлагалось проводить повторные оценки МПК в первые 5 лет после начала ГТ, хотя нет данных по лучшему методу и частоте наблюдения. Степень повышения сывороточных маркеров костного метаболизма и ответ на лечение в разных исследованиях отличаются^{119,124,125}, и нужны дальнейшие исследования, прежде чем можно будет рекомендовать рутинное использование этих методов.

Когнитивное здоровье у женщин с преждевременной недостаточностью яичников

У женщин с длительной гипоэстрогенией, обусловленной ПНЯ, повышен риск когнитивных нарушений, инсульта и болезни Паркинсона; однако большинство этих данных относятся к популяции женщин с хирурги-

чески индуцированной ПНЯ¹²⁶⁻¹²⁹. Соответствующая ГТ, начатая на ранней стадии, по-видимому, оказывает благоприятное действие на течение заболевания.

Связь между длительной гипоэстрогенией и когнитивными нарушениями/деменцией описана Rocca *et al.*¹²⁶ с использованием данных Исследования клиники Майо об овариэктомии и старении. В исследовании у 813 женщин с односторонней овариэктомией, 676 женщин с двусторонней овариэктомией и 1472 женщин в контрольной группе было найдено, что у женщин с хирургическим вмешательством до наступления менопаузы возрастал риск когнитивных нарушений или деменции по сравнению с контрольной группой (ОР 1,46; 95% ДИ 1,13–1,90), при этом в случае более молодого возраста при овариэктомии риск был выше ($p < 0,0001$).

Rocca *et al.*¹²⁷ сообщили также о возрастании риска ишемического инсульта в обзоре трех обсервационных исследований у женщин, которым проводили двустороннюю овариэктомию, по сравнению с женщинами, у которых яичники сохранились до возраста 50 лет. Заместительная терапия эстрогенами в одном из этих исследований снижала риск.

Данные двух продольных исследований снижения когнитивной функции (Исследование религиозных орденов и Проект Университета Раш по изучению памяти и старения) подтвердили, что возраст наступления хирургической менопаузы связан со снижением когнитивной функции и нейропатологическими признаками болезни Альцгеймера¹²⁹. Более ранняя хирургическая менопауза была связана с более быстрым снижением когнитивной функции в целом ($p = 0,0007$), включая эпизодическую память ($p = 0,0003$) и семантическую память ($p = 0,002$). Более раннее наступление менопаузы также было связано с возрастанием частоты нейропатологических признаков болезни Альцгеймера ($p = 0,038$), особенно сенильных бляшек ($p = 0,013$). ГТ в течение по крайней мере 10 лет была связана с замедлением угасания когнитивной функции, если только она охватывала 5-летний перимено-паузальный период.

Репродуктивное здоровье у женщин с преждевременной недостаточностью яичников

Недобровольная бесплодность – одно из наиболее значимых последствий для женщин, у которых диагностирована ПНЯ. Это не только отрицательно сказывается на их психологическом состоянии, но во многих странах может ухудшить статус женщины в ее окружении и повлиять на ее экономическое положение⁵. Если не считать женщин с мутациями рецептора гонадотропина, бесплодие при ПНЯ вызвано очень низким количеством ооцитов в яичниках, так что роста фолликулов, ведущего к овуляции, не происходит, несмотря на высокий уровень гонадотропинов. Однако примерно в 25% случаев некоторая активность яичников сохраняется, и у 5% женщин с ПНЯ может наступить естественная беременность¹³⁰. Большинство этих беременностей наступают в первый год после постанов-

ки диагноза, но это возможно и много лет спустя,¹³¹ и признаки активности яичников при постановке диагноза являются положительным прогностическим фактором¹³².

Лечение

По данным двух систематических обзоров, опубликованных с разницей в 20 лет, не существует проверенных методов лечения, повышающих частоту беременностей с аутологичными ооцитами^{132,133}. Было проведено всего три РКИ терапевтических вмешательств, и все они были небольшими. Два апробированных препарата эстрогена, которые снижают уровень эндогенного ФСГ, что может позволить рецепторам ФСГ, которые были десенсибилизированы воздействием хронически высокого ФСГ, реагировать на изменение уровня. В самом раннем исследовании было рандомизировано 37 женщин с ПНЯ, которые получали 2 мг эстрадиола перорально или не получали никакого лечения в течение 6 недель в перекрестном исследовании с овуляцией в качестве конечной точки. Эффект от эстрадиола не наблюдался, хотя у 46% женщин происходила овуляция хотя бы один раз за исследуемый период, и наблюдалось две беременности.¹³⁴ В двух других исследованиях изучали методы лечения, назначаемые перед стимуляцией гонадотропинами. В одном из них 50 женщин с ПНЯ были рандомизированы для получения этинилэстрадиола в течение 14 дней перед стимуляцией гонадотропинами.¹³⁵ В другом случае 58 женщин с ПНЯ были рандомизированы для приема 6 мг дексаметазона перорально ежедневно или плацебо в течение 28 дней во время подавления функции яичников аналогом ГнРГ перед стимуляцией гонадотропинами.¹³⁶ Хотя четыре беременности наблюдались в исследовании этинилэстрадиола, и две — в исследовании дексаметазона, и все беременности наблюдались в группах вмешательства, различия не были статистически значимыми. Однако ни в одном из исследований беременность не учитывалась в качестве основного исхода, и наблюдалась статистически значимая разница в показателях овуляции в группах вмешательства.

Дегидроэпиандростерон

В результате Кокрановского систематического обзора был сделан вывод о том, что дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его производное тестостерон могут улучшить показатели живорождения у пациентов с плохим ответом на лечение методом вспомогательных репродуктивных технологий, хотя, когда авторы исключили исследования с высоким риском систематической ошибки, очевидная польза больше не наблюдалась.¹³⁷ Допускается, что действие андрогенов заключается в повышении развития фолликулов на преандростероновой стадии и в ответ на гонадотропины. С учетом этого, 38 женщин с ПНЯ были набраны для обсервационного исследования применения добавок ДГЭА (25 мг три раза в сутки) в течение 12 месяцев, цель которого заключалась в том, чтобы обеспечить достаточный срок для проявления любого влияния на рекрутирование фолликулов. Тридцать одна женщина завершила исследование, и не было обнаружено

никакого влияния на маркеры овариального резерва или менструальный цикл.¹³⁸

Критика

Возможность наступления спонтанных беременностей при ПНЯ, вместе с небольшим количеством участников всех исследований, опубликованных на сегодняшний день, означает, что результаты следует интерпретировать с осторожностью, особенно при более инвазивных методах лечения. Репродуктологи руководствуются желанием помочь женщинам с ПНЯ осуществить свои мечты о ребенке, и бывает трудно найти баланс между расширением границ возможного и ложными ожиданиями. Эти вопросы исследовались в недавно опубликованной редакционной статье, хотя рассматриваемым вмешательством был скрэтчинг эндометрия.¹³⁹ Это вмешательство стало популярным для повышения частоты имплантации, основанным на обнадеживающих результатах небольших исследований, но оказалось неэффективным при проведении большого многоцентрового РКИ.

Донорство и замораживание ооцитов

Донорство ооцитов — это общепризнанный метод лечения бесплодия у женщин с ПНЯ, и количество проводимых циклов постоянно увеличивается. Это лечение сильно отличается от любого использования аутологичных ооцитов и не для всех является приемлемым/привлекательным вариантом. Кроме того, доступ к подходящим донорам может ограничиваться наличием, стоимостью или местными ограничениями по набору.

Замораживание яйцеклеток для сохранения fertильности не подходит для женщин с ПНЯ. Тем не менее, наблюдалось много успешных беременностей у женщин с ПНЯ, которые сохранили яйцеклетки или эмбрионы до потери fertильности, обычно из-за ятrogenных стерилизующих процедур. Если бы было возможно идентифицировать надвигающуюся ПНЯ при других обстоятельствах, тогда это могло бы стать вариантом лечения для большего числа женщин. Созревание *in vitro* после аспирации ооцитов из небольших антравальных фолликулов иногда может быть вариантом лечения. Это подчеркивает важность понимания этиологии и естественного течения этого тяжелого состояния.

Достижения в исследовании репродуктивного здоровья женщин с преждевременной недостаточностью яичников

Проявляется значительный интерес к возможностям терапии стволовыми клетками. Сообщалось о четырех беременностях после трансплантации костного мозга или стволовых клеток периферической крови¹⁴⁰, и исследование нескольких моделей на мышах и крысах показало возобновление функции яичников после трансплантации мезенхимальных стволовых клеток.¹⁴¹ Плазма, обогащенная тромбоцитами, использовалась для созревания примордиальных и первичных фолликулов *in vitro*¹⁴², и имеется сообщение

о рождении живого ребенка (близнецов) после однократной внутриовариальной инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы крови в сочетании с гонадотропином и с последующими двумя циклами стимуляции яичников.¹⁴³

Активация примордиальных фолликулов также была предложена в качестве нового метода лечения ПНЯ. В ключевом исследовании участвовали 37 женщин, у 20 из которых в результате гистологического исследования были выявлены остаточные спящие фолликулы. Извлеченные яичники обрабатывали ингибитором гомолога фосфатазы и тензина, а затем трансплантировали рядом с фаллопиевыми трубами. У 9 из 20 женщин наблюдался рост фолликулов, и с трех случаях беременность завершилась рождением двух живых детей.¹⁴⁴ Безопасность и воспроизводимость этого метода требует подтверждения.¹⁴⁵

Криоконсервация ткани яичников

Криоконсервация ткани яичников (КТЯ) все более широко используется во всем мире для смягчения нежелательных эффектов гонадотоксичного лечения рака и, следовательно, потери fertильности, связанной с ятрогенной ПНЯ. После первых сообщений о случаях заболевания в 1990-х гг и о первых успешных родах с рождением живого ребенка после трансплантации в 2004 г, в настоящее время он используется во всем мире, хотя число рожденных детей остается ограниченным и в настоящее время составляет около 200.^{146,147} Точное количество трудно подсчитать в отсутствие международного реестра, но оно, безусловно, постоянно увеличивается. Точно рассчитать долю успешных результатов также сложно, но более крупные центры сообщают о показателях живорождения около 25–30% с прогнозируемым снижением успеха до низких показателей у женщин при консервировании ткани яичников в возрасте под сорок лет и старше.

Хотя этот подход наиболее широко используется у девочек и молодых женщин, проходящих гонадотоксичную противораковую терапию, его более широкое применение распространяется на тех, кто подвержен риску ПНЯ. Применение при синдроме Тернера рассматривалось и регистрировалось в течение нескольких лет, хотя сообщения об успешной трансплантации ткани, завершившейся беременностью или рождением живого ребенка отсутствуют. В недавнем отчете подчеркивается, что это, вероятно, применимо только к женщинам с X-хромосомным мозаицизмом, и даже в этом случае трудно предсказать благоприятную гистологию яичников.¹⁴⁸ У некоторых молодых женщин может быть довольно нормальная популяция здоровых фолликулов, но у других может быть очень мало фолликулов или высокая доля заметно атипичных фолликулов, причем эти различия не обнаруживаются с помощью гормонального или ультразвукового исследования. Поэтому важна тщательная индивидуальная оценка, включая рассмотрение здоровья пациентки с точки зрения ее способности вынашивать беременность, поскольку это основной риск для женщин с синдромом Тернера.

Будущие исследования, несомненно, позволят расширить область применения метода, например,

подходящими кандидатами могут быть женщины с генетической предрасположенностью к ПНЯ, например, с мутациями в гене FOXL2, которые связаны с синдромом блефарофимоза, птоза и обратного эпикантом. Хотя у этих женщин не существует проблемы присутствия в ткани злокачественных клеток, как, например, при лейкемии, остается неясным, являются ли эти состояния с патологией яичника подходящим показанием для успешного использования этого подхода.

Дальнейшие разработки в этой области будут связаны с тем, продолжит ли криоконсервация ткани яичников рассматриваться как экспериментальный подход к сохранению fertильности. Важно отметить, что Американское общество репродуктивной медицины недавно пришло к выводу, что криоконсервацию ткани яичников следует считать «установленной медицинской процедурой ограниченной эффективности, которую следует предлагать тщательно отобранным пациентам».¹⁴⁹ Важно признать, что данные о девочках препубертатного возраста крайне ограничены: в мировой литературе имеется только два сообщения об успешных случаях беременности у пациенток, у которых были взяты ткани до или на ранних стадиях полового созревания. У обоих пациентов были гематологические, а не злокачественные заболевания. Тем не менее, это изменение статуса процедуры является важным достижением, позволяющим более широко использовать ее там, где потребность в финансировании пациентов ранее была основным ограничением.

Криоконсервация ткани яичников были в первую очередь разработаны для сохранения fertильности, а не для улучшения эндокринной функции. Однако одно явное преимущество этого подхода к сохранению fertильности перед витрификацией ооцитов состоит в том, что замещение ткани яичника приводит к нормализации эндокринного профиля, хотя и в течение ограниченного и переменного периода. Обсуждалось его потенциальное применение специально для гормональных преимуществ, однако объективные данные о какой-либо пользе для эндокринной системы, например, о плотности костной ткани после замены ткани яичника, отсутствуют. В настоящее время представляется целесообразным, чтобы хирургический сбор ткани яичника проводился только в том случае, если основным показанием является восстановление fertильности, а заместительную терапию для улучшения функции эндокринной системы следует применять в том случае, если fertильность больше не актуальна для этой пациентки. Важно отметить, что процедура требует лапароскопии для удаления ткани и последующей операции по ее замене, и это сопряжено с риском. Хирургические процедуры и надлежащее хранение требуют специальных знаний и поэтому должны предлагаться только центрами, имеющими надлежащую лабораторную и клиническую квалификацию.

Оогониальные стволовые клетки

Одно из ключевых различий между мужской и женской репродуктивными системами заключается в том, что у мужчин гаметогенез продолжается на протяжении всей взрослой жизни с небольшим снижением, в то время как репродуктивная функция у женщин имеет ограниченную продолжительность и характеризуется действительно

значительным снижением качества гамет в более позднем репродуктивном возрасте. Биологическим основанием для этого является наличие сперматогониальных стволовых клеток в яичках, которые подвергаются неравному делению с образованием дочерних сперматогоний, но с сохранением основных характеристик стволовых клеток в одном продукте этого деления. Напротив, у женщин все ооциты образуются во внутриутробный период развития после волны мейоза в конце первого и начале второго триместра беременности. Таким образом, все оогонии в яичнике вступают в мейоз с последующей остановкой на профазе мейоза I с образованием в то же время пула примордиальных фолликулов, который составляет овариальный резерв.

Наличие пула герминальных стволовых клеток в яичнике открывает огромные возможности для профилактики и лечения ПНЯ. Возможное существование таких клеток в постнатальном яичнике млекопитающих было предложено в двух статьях, опубликованных в 2004 г.¹⁵⁰ и 2012 г.¹⁵¹, что вызвало огромные споры¹⁵². Однако впоследствии ряд исследовательских групп предоставили дополнительные доказательства того, что такие клетки, часто называемые «оогониальными стволовыми клетками» (ОСК), действительно могут быть выявлены и выделены из постнатального яичника млекопитающих у ряда видов, включая человека.^{153,154}

Большинство исследований их функциональных возможностей было выполнено на мышах, с минимальными доказательствами потенциала развития у более крупных видов. У грызунов данные показали, что после изоляции и размножения их можно повторно вводить в яичники животных, у которых пул фолликулов был уничтожен с помощью химиотерапии, с доказательствами восстановления фертильности и производства здорового потомства, идентифицированного посредством технологии мечения клеток.¹⁵⁵ Гораздо больше предварительных данных было получено на людях с некоторыми данными о субпопуляциях, которые могут указывать на разные стадии созревания,¹⁵⁶ но нет никаких доказательств того, что эти клетки играют роль в нормальном воспроизведении или действительно могут быть активированы для регенерации пула фолликулов.

Было высказано предположение, что у мышей ОСК действительно могут играть роль в формировании пула нормальных фолликулов, но эта способность снижается с возрастом.¹⁵⁷ Хотя из стареющего яичника мыши можно выделить клетки, похоже, что они больше не могут образовывать фолликулы. Интересно, что в других экспериментах, связанных с истощением пула фолликулов химиотерапией, способность ОСК формировать новые фолликулы уменьшалась с увеличением периода после проведения химиотерапии¹⁵⁸, причем обе линии доказательств предполагают, что это вполне могут быть изменения не в OSC, а в их микросреде в яичнике, что ставит под угрозу возможное эндогенное развитие. Однако необходимо подчеркнуть, что эти экспериментальные модели далеки от какого-либо подтверждения на людях и в клинической практике, как и другие подходы к генерации гамет.¹⁵⁹

Практическое лечение женщин с преждевременной недостаточностью яичников

В целом

ПНЯ оказывает мультисистемное воздействие с глубокими физическими и эмоциональными последствиями; таким образом, его лечение должно осуществляться многопрофильной бригадой или в сотрудничестве с профессионалами из разных сфер. Необходимо наличие специалистов в сфере менопаузы, фертильности и психологии, в идеале — в рамках службы единого окна. Следует поддерживать тесную связь с эндокринологами, подростковыми гинекологами, онкологами, гематологами, фармацевтами, диетологами и группами защиты интересов пациентов, например, организацией The Daisy Network (<https://www.daisynetwork.org>).

Первоначальное лечение ПНЯ в идеале должно осуществляться в специализированных центрах; последующее лечение будет зависеть от опыта сообщества. Если это невозможно, то долгосрочное наблюдение должно оставаться в специализированном центре, по крайней мере, до среднего возраста менопаузы.

Принимая во внимание влияние на здоровье и благополучие, особенно важно рекомендовать женщинам, у которых диагностирована ПНЯ, соблюдать сбалансированную диету с адекватными физическими нагрузками, поддерживать нормальный диапазон веса, при этом избегать курения и минимизировать потребление алкоголя. Хотя регулярный прием добавок кальция не требуется, если дефицит не доказан, можно рекомендовать добавление 800–1000 МЕ/сут витамина D3 в дополнение к продуктам, богатым кальцием и витамином D. Эти подходы в сочетании с адекватной ГТ должны снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, хотя данные конкретных клинических исследований отсутствуют.

Гормональная терапия

Важность ГТ при ПНЯ носит многофакторный характер. Во-первых, она способствует развитию вторичных половых признаков (включая рост матки) у девочек препубертатного возраста с первичной аменореей. Во-вторых, она эффективно облегчает типичные вазомоторные симптомы, такие как приливы и потливость, а также проблемы мочеполовой системы, вызванные вульвовагинальной атрофией и атрофией мочевого пузыря, например, сухость влагалища, боль при половом акте, срочность позывов и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. В-третьих, она может благотворно влиять на другие симптомы, влияющие на качество жизни, например настроение/когнитивные проблемы, энергичность и боли в опорно-двигательном аппарате. В-четвертых, ГТ создаст благоприятную гормональную среду, которая будет способствовать переносу эмбрионов и может увеличить шансы на естественную беременность. Наконец, ГТ минимизирует долгосрочные риски ПНЯ, такие как сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз.¹⁶⁰

Принципы гормональной терапии при преждевременной недостаточности яичников

Если мы предположим, что восстановление физиологической гормональной среды в максимально возможной степени приведет к достижению наиболее оптимальных исходов ПНЯ (максимизация преимуществ и минимизация побочных эффектов/рисков), принципы ГТ должны быть следующими:

(1) Замещаемые гормоны должны быть идентичны отсутствующим.

(2) Непероральные пути доставки эстрогенов имеют преимущества в отношении предотвращения первичного метаболизма в печени и, таким образом, минимизации протромботического эффекта перорального эстрогена.

(3) Используемые дозы эстрогенов обычно должны превышать их уровни при естественной менопаузе.

Гормональная терапия при преждевременной недостаточности яичников: pragmatический подход

На практике лечение ПНЯ с помощью ГТ имеет значимые отличия в разных подразделениях и странах по следующим причинам:

(1) Данных РКИ, подтверждающих преимущества конкретных схем лечения ПНЯ для улучшения симптомов и качества жизни, немного.

(2) До сих пор существуют разногласия относительно адекватной дозы прогестерона для защиты эндометрия с более высокими дозами эстрогена, используемыми при ПНЯ.

(3) Доступность и стоимость гормонов значительно различаются в разных странах (и даже внутри страны).

(4) Пациенты отдают предпочтение препаратам, которые воспринимаются как «соответствующие возрасту», таким как комбинированные оральные контрацептивы, по сравнению с «менопаузальной» ГТ.

По этим причинам в настоящее время требуется pragmatический подход к ГТ при ПНЯ, которая, вероятно, по-прежнему будет приносить пользу в пределах приемлемого терапевтического диапазона доз. В недавнем обзоре был предложен подробный пациенто-ориентированный комплексный гормональный подход для женщин с ПНЯ с момента полового созревания до позднего репродуктивного возраста.⁷¹ На самом деле, только крупный международный реестр ПНЯ, в котором анализируются результаты применения различных схем лечения, позволит получить убедительные доказательства оптимального подхода.^{71,72}

Эстроген

Типичная «физиологическая» схема приема эстро-

гена может включать применение пластырей эстрадиола 75–100 мкг или трех-четырех отмеренных доз геля эстрадиола 0,75 мг (таблица 1). Пероральный эстрадиол (2–4 мг/сут) можно безопасно применять у женщин, не страдающих ожирением, которые, как считается, не подвержены повышенному риску тромбоза. Эти дозы позволяют достичь относительно физиологических уровней эстрадиола 200–400 пмоль/л. Обоснование для рекомендации более высоких доз ГТ состоит в том, что, помимо облегчения симптомов, существует дозозависимый эффект в отношении сердечно-сосудистой системы и костной ткани, хотя было проведено несколько исследований дозозависимого эффекта ГТ при ПНЯ^{95,96,119,121} (см. разделы «Кардиометаболическое здоровье» и «Здоровье костей»). Хотя более высокие дозы эстрогена физиологичны для более молодых женщин, у некоторых может возникать их непереносимость из-за таких проблем, как мастальгия или мигрень, и в этом случае дозу следует подбирать индивидуально в соответствии с их потребностями, тщательно поддерживая баланс между пользой, рисками и побочными эффектами. На практике может потребоваться сначала прием более низких доз для проверки переносимости и довести дозу до оптимального уровня. Плановый контроль динамики уровня эстрогена не требуется, но он может быть полезен для оценки неадекватного облегчения симптомов или побочных эффектов. Трансдермальная доставка эстрогена обеспечивает более высокую степень точности контроля, чем пероральная, благодаря более стабильной фармакокинетике.

Если симптомы со стороны мочеполовой системы сохраняются, например, ВВА, которая вызывает сухость/боль во влагалище, несмотря на системную ГТ, тогда к схеме могут быть добавлены низкие дозы вагинального эстрогена или прастерона без опасения передозировки и побочных эффектов. Симптомы ВВА могут быть очень серьезными у молодых женщин с ПНЯ после лечения злокачественных новообразований, особенно при использовании ингибиторов ароматазы после рака молочной железы. Даже сверхмалые дозы вагинального эстрогена противопоказаны женщинам, принимающим ингибиторы ароматазы. Женщины, больные раком молочной железы, принимающие тамоксифен, могут использовать вагинальный эстроген по незарегистрированным показаниям из-за блокировки рецепторов эстрогена тамоксифеном.¹⁶³ Вагинальный эстроген также можно использовать по незарегистрированным показаниям у женщин с другими злокачественными новообразованиями в анамнезе, но следует проявлять осторожность в случае эстроген-рецептор-положительного рака. Прастерон еще недостаточно изучен у женщин, больных раком молочной железы или другими злокачественными новообразованиями в анамнезе, чтобы давать конкретные рекомендации.

Неэстрогенные методы лечения ВВА включают биоадгезивные увлажняющие средства, которые являются гидрофильными и восстанавливают влагосодержание тканей влагалища, обеспечивая разумную альтернативу вагинальному эстрогену. Они являются более физиологичным способом замены вагинальных выделений, чем вагинальные гели/лубриканты.

Лубриканты и увлажняющие средства должны иметь осмоляльность и pH, аналогичные физиологическим вагинальным выделениям.¹⁶⁴ Другие негормональные методы лечения ВВА, такие как оспемифен и вагинальный лазер, формально не оценивались у женщин с ПНЯ, но могут стать альтернативными решениями.

Прогестерон/прогестагены

«Физиологический» режим защиты эндометрия у женщин без гистерэктомии можно достичь с помощью 200 мг микронизированного прогестерона перорально или вагинально в течение 12 дней на цикл (таблица 1). Данные, полученные у женщин с естественной менопаузой, показывают, что использование микронизированного прогестерона при комбинированной ГТ имеет преимущества; метаболические преимущества эстрогена сохраняются, комбинация не оказывает протромботического действия и, по-видимому, снижает риск рака молочной железы при естественной менопаузе.¹⁶⁵ Однако микронизированного прогестерона в стандартных дозах может быть недостаточно для обеспечения адекватной долгосрочной защиты эндометрия.¹⁶¹ Поэтому могут потребоваться дозы прогестерона более 200 мг, особенно при более высоких дозах эстрогена, которые обычно используются у женщин с ПНЯ. Из-за своего сходства с микронизированным прогестероном дидрогестерон имеет аналогичные метаболические преимущества и преимущества для молочной железы, хотя, опять же, данные получены в основном у женщин с естественной менопаузой и требуют подтверждения у женщин с ПНЯ.¹⁶⁵

Защита эндометрия обеспечивается благодаря адекватным дозам и продолжительности приема прогестагенов с андрогенным эффектом, таких как норэтистерона ацетат или медроксипрогестерона ацетат¹⁶²; типичные схемы представлены в таблице 1. Хотя схемы применения ГТ с микронизированным прогестероном, по-видимому, имеют метаболические преимущества по сравнению со схемой применения ГТ прогестагенами с андрогенным эффектом¹⁶⁶, возможно, что эти преимущества существенно не ослабляются прогестагенами с андрогенным эффектом при использовании более высоких доз эстрогена при ПНЯ. Вскоре ожидается публикация данных исследования, в котором сравнивали прогестерон и медроксипрогестерона ацетат у женщин с ПНЯ, хотя и со стандартной дозой трансдермального эстрадиола.¹⁶⁷

Женщины с ПНЯ могут перейти на непрерывную комбинированную схему лечения с отсутствием кровотечений через несколько лет по желанию или немедленно при аменорее > 1 года. Хотя непрерывная комбинированная ГТ связана с большей безопасностью для эндометрия¹⁶², последовательная ГТ может быть связана с более низким риском рака молочной железы¹⁶⁸. Женщинам следует рекомендовать использовать циклическую ГТ при желании забеременеть или планировании в ближайшем будущем курса лечения бесплодия с помощью донорства ооцитов. Дозу микронизированного прогестерона необходимо будет увеличить выше 100 мг у женщин, использующих непрерывные комбинированные схемы с более высо-

кими дозами эстрогена. Если из-за непереносимости используется более низкая доза или более короткая продолжительность приема прогестерона, или если наблюдаются эпизоды незапланированного кровотечения, рекомендуется наблюдение за эндометрием с помощью УЗИ и гистероскопии с биопсией или без биопсии, если эндометрий утолщен после кровотечения отмены при циклической ГТ или в любое другое время при непрерывной ГТ. Если требуется контрацепция или есть проблемы с вагинальным кровотечением, внутриматочная система с левоноргестрелом с высвобождением 20 мкг/сут может использоваться в комбинации с трансдермальным или пероральным эстрогеном, обеспечивая защиту эндометрия до 5 лет, даже с более высокими дозами эстрогена. Внутриматочные системы с более низкими дозами левоноргестрела еще не оценивались с точки зрения защиты эндометрия, хотя при использовании по незарегистрированным показаниям с ультразвуковым контролем они могут быть альтернативой для женщин с непереносимостью прогестагена.

Комбинированные оральные контрацептивы в качестве гормональной терапии

КОК, содержащие этинилэстрадиол, широко используются для индукции полового созревания и гормональной терапии при ПНЯ. КОК, как правило, дешевое, легко доступное средство, знакомое женщинам и врачам, и при необходимости оно обеспечивает контрацепцию. Метод особенно популярен среди молодых женщин, которым требуется гормональная поддержка при ПНЯ. Однако его использование было обусловлено в основном практичностью, а не научными данными.¹⁶⁹

Этинилэстрадиол является очень мощным эстрогеном и имеет длительный период полувыведения из печени даже при трансдермальной доставке, что наделяет его потенциальными протромботическими и гипертоническими свойствами. Несмотря на его эффективность, есть доказательства того, что этинилэстрадиол не приводит к оптимальному развитию молочной железы и матки и поэтому не должен использоваться для индукции полового созревания.⁵ Также появляется все больше доказательств того, что метаболический и костный профиль делает его менее полезным для женщин с ПНЯ, которым требуется ГТ для первичной профилактики, а не только для облегчения симптомов^{102,119,120} (см. Разделы «Кардиометаболическое здоровье» и «Здоровье костей»). Кроме того, если его вводить по обычной схеме 21/7 или 24/4, симптомы могут повторяться во время перерыва в употреблении гормонов, и драгоценное время лечения для первичной профилактики может быть утеряно. Теперь можно использовать современные схемы КОК, которые являются непрерывными или предусматривают сокращенные безгормональные интервалы. Некоторые препараты содержат 17-эстрадиол, а не этинилэстрадиол; несмотря на логичность вариантов лечения женщин с ПНЯ, формально исследования не проводились, и есть опасения, что доза имеющихся вариантов лечения может быть недостаточно высо-

кой. Противозачаточное кольцо — еще один вариант терапии, который можно использовать на постоянной основе.

Применение всех этих схем при ПНЯ в случае ГТ, а не противозачаточных средств, является незарегистрированным показанием и требует дополнительных исследований. С целью сбора более качественных данных Национальным институтом здравоохранения в Великобритании финансируется крупное долгосрочное проспективное многоцентровое исследование применения ГТ по сравнению с КОК при ПНЯ (Исследование эффективности гормональной терапии при преждевременной недостаточности яичников (Premature Ovarian Insufficiency Study of Effectiveness, POISE)), которое должно начаться в конце 2020 г. Хотя основным критерием оценки будет МПК, будут изучены многие аспекты здоровья женщин с ПНЯ, включая физическое и эмоциональное качество жизни и маркеры кардиометаболического риска. Есть надежда, что через 5 лет оно превратится в долгосрочное обсервационное исследование для изучения долгосрочных исходов, таких как частота переломов, сердечно-сосудистые заболевания и рак молочной железы.

Контрацепция

Диагноз ПНЯ не исключает возможной активности яичников и овуляции с вероятностью естественного зачатия примерно 5%. Использование ГТ может немного повысить вероятность беременности за счет подавления высоких уровней ФСГ и ЛГ, которые в противном случае могут снизить регуляцию рецепторов яичников и вызвать преждевременную лuteинизацию фолликулов, тем самым облегчая овуляцию любых оставшихся ооцитов.^{170,171} Поэтому важно использовать адекватные средства контрацепции, если беременность нежелательна. Как обсуждалось ранее, этого можно достичь с помощью пероральных КОК или эстрогена с внутриматочной системой с левоноргестрелом. В конце концов, схему приема КОК можно сменить на ГТ, когда риск нежелательной беременности крайне маловероятен, как правило, спустя > 2 лет после постановки диагноза.

Продолжительность лечения

В рекомендациях^{5,41,45-47} предложено продолжать лечение ПНЯ с помощью ГТ, по крайней мере, до среднего возраста менопаузы (51 год). До этого возраста такое лечение представляет собой истинное замещение гормонов, которые естественным образом вырабатывались бы при нормальной функции яичников, в отличие от замещения после естественной менопаузы. Данные, уже рассмотренные в данной статье, демонстрируют, что женщины, получающие более короткие курсы лечения или не получающие ГТ, имеют больший риск сердечно-сосудистой, костной и когнитивной патологии.

Риски лечения

Рак молочной железы: По данным обсервационных исследований, у женщин с ПНЯ риск рака молочной железы обычно ниже, чем в общей популяции со-

ответствующего возраста, вероятно, из-за меньшего воздействия эстрогенов. Wu et al. представили данные о 1003 женщинах с ПНЯ в общей когорте из 36 402 женщин; частота рака молочной железы была значительно ниже в группе ПНЯ (отношение шансов 0,59; 95% ДИ 0,38–0,91).⁸⁴ Считается, что риск рака молочной железы при длительном применении ГТ при ПНЯ не выше, чем у людей того же возраста, не имеющих ПНЯ.^{84,172} Данные последних исследований свидетельствуют о том, что женщины с ПНЯ, в основном использующие старые типы ГТ, могут иметь более высокий риск рака молочной железы по сравнению с женщинами с ПНЯ, которые не использовали ГТ.¹⁶⁸ Однако в группе сравнения было бы уместнее участие женщин в пременопаузе того же возраста. Учитывая проблемы методологии этого исследования¹⁷³ и значительные преимущества ГТ при ПНЯ для качества жизни, здоровья костей, сердечно-сосудистой системы и когнитивных функций, плюсы обычно сильно компенсируют минусы использования ГТ в долгосрочной перспективе, по крайней мере, до среднего возраста менопаузы.

Преимущества профилактической двусторонней сальпингоовариэктомии, снижающей риск, у женщин с мутациями генов BRCA1 или BRCA2, по-видимому, не уменьшаются при ГТ, если у человека в анамнезе нет гормон-рецептор-положительного рака молочной железы.¹⁷⁴ Однако риск рака молочной железы, по-видимому, ниже у женщин, получающих монотерапию эстрогеном, по сравнению с женщинами, получающими комбинированную терапию. Решение о том, следует ли продолжать ГТ после среднего возраста менопаузы, будет зависеть от индивидуальных преимуществ и рисков с учетом таких факторов, как качество жизни, состояние костей, сердечно-сосудистые заболевания, когнитивные функции и рак молочной железы.

Венозная тромбоэмболия: Ограниченные данные позволяют предположить, что пероральное применение ГТ при ПНЯ, а также в поздней менопаузе может быть связано с повышенным риском ВТЭ. Canonico et al.¹⁷⁵ сообщили о U-образной зависимости между возрастом наступления менопаузы и риском ВТЭ, которая сохраняется после мультивариантного анализа ($p < 0,01$). По сравнению с женщинами с менопаузой в возрасте 40–49 лет, у женщин с ранней менопаузой (возраст < 40 лет) или с поздней менопаузой (возраст > 55 лет) был значительно повышен риск ВТЭ (ОР 1,8; 95% ДИ 1,2–2,7, ОР 1,5; 95% ДИ 1,0–2,4 соответственно). Поэтому важно, чтобы терапия эстрогенами у женщин, которые относятся к группе повышенного риска, проводилась трансдермально, учитывая, что ряд обсервационных исследований и исследований типа «случай-контроль» подтвердили нейтральный эффект при отсутствии первичного метаболизма в печени, хотя в основном у женщин с естественной менопаузой.¹⁷⁶

Андрогенная терапия

В дополнение к терапии эстрогенами и прогестероном/прогестагенами женщинам с ПНЯ может помочь заместительная терапия андрогенами. Появляется все больше доказательств того, что у женщин с ПНЯ

уровень андрогенов ниже по сравнению с контрольной группой того же возраста. Это может отрицательно сказаться на половом влечении, возбуждении и оргазме и способствовать возникновению других проблем со здоровьем, таких как утомляемость, потеря выносливости, остеопения и саркопения. Систематический обзор и метаанализ уровней тестостерона, проведенный при различных типах спонтанных ПНЯ, включал 529 женщин по сравнению с 319 женщинами в контрольной группе.¹⁷⁷ Он показал, что у женщин с ПНЯ (спонтанным и ятрогенным) уровень общего тестостерона в сыворотке был значительно ниже, чем в контрольной группе (средневзвешенная разница [95% ДИ] -0,38 (от -0,55 до -0,22) нмоль/л и -0,29 [от -0,39 до -0,18] нмоль/л соответственно). Помимо некоторых данных о женщинах с ранней хирургической менопаузой, до сих пор не проводилось проспективных РКИ для оценки влияния заместительной терапии тестостероном на сексуальность женщин с ПНЯ. Это область, которая требует срочных исследований, учитывая влияние дефицита андрогенов на женщин с ПНЯ. В новом исследовании (T Bone), которое планируется профессором S. Davis, президентом Международного общества по менопаузе, и ее сотрудниками для изучения влияния добавления тестостерона на плотность костной ткани, также планируется изучить влияние на сексуальное и общее качество жизни.

В недавнем заявлении о принципах глобального консенсуса⁷⁶, координируемом Международным обществом по менопаузе и сформулированном в основном на основании систематического обзора и метаанализа всех соответствующих данных РКИ⁷⁷, сделан вывод о том, что женщины с естественной и хирургической менопаузой, получающие физиологические дозы тестостерона, могут достичь значительного улучшения полового влечения без каких-либо нежелательных эффектов, кроме чрезмерного роста волос или прыщей. Проблема заключается в отсутствии на международном уровне зарегистрированных вариантов лечения женщин для достижения необходимой физиологической дозы 5 мг/сут (по сравнению с 50 мг/сут для мужчин). В настоящее время для этого требуется снижение дозы мужских гелей по незарегистрированным показаниям или использование крема тестостерона 1% с наличием показаний для женщин (Андрофем), оба в дозе 0,5 мл/сут. В результате консенсуса был сделан вывод о том, что недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать пероральный ДГЭА для улучшения женского полового влечения.⁷⁶

Альтернативные методы лечения

Нет достоверных данных об использовании альтернативных методов лечения при ПНЯ; ГТ должна использоваться в качестве первой линии, если нет особых противопоказаний или по желанию женщины, принял решение, основанное на доказательных данных, после получения полной консультации. Системный метаанализ, проведенный группой NICE UK по менопаузе, показал, что зверобой и некоторые препараты изофлавонов могут быть эффективны при вазомоторных симптомах при естественной менопаузе, но для подтверждения эффективности и безопасности необходимы дополнительные исследования.⁴⁷

Нет достоверных данных об основных показателях отдаленных результатов, таких как ишемическая болезнь сердца и переломы, или о долгосрочной безопасности эндометрия при естественной менопаузе или ПНЯ.

Альтернативное медикаментозное лечение

Негормональные медикаментозные варианты лечения, например, пароксетин, венлафаксин, габапентин, оксибутирин и клонидин следует рекомендовать только для облегчения вазомоторных симптомов, когда ГТ противопоказана, например гормон-рецептор-положительный рак молочной железы, или если человек желает избежать ГТ, несмотря на адекватные консультации по рискам и пользе.^{178,179}

У этой молодой популяции бисфосфонатов следует избегать из-за потенциального желания забеременеть и возможной потребности в длительном приеме с соответствующим снижением метаболизма костной ткани. Тем не менее, бисфосфонаты могут быть необходимы, если ГТ противопоказана или если МПК не улучшается с помощью одной ГТ, несмотря на увеличение дозировки ГТ.

Реестр данных о преждевременной недостаточности яичников

Чтобы полностью понять масштаб проблемы ПНЯ и избежать фрагментарных исследований, глобальный реестр ПНЯ облегчит описание характеристик заболевания и анализ долгосрочных результатов.^{71,72} Реестр можно использовать для создания глобального биобанка генетических исследований, а также для определения и описания характеристик различных проявлений ПНЯ. Это особенно важно для относительно редких состояний, таких как ПНЯ, которые вряд ли будут исследоваться в крупномасштабных проспективных РКИ, например, это касается ятрогенной ПНЯ при лечении злокачественных новообразований. Регистрация центров по всему миру и сбор данных уже начаты с использованием ресурсов на <https://poiregistry.net>, созданных исследователями Имперского колледжа Лондона, Великобритания. На момент написания работы в реестр анонимно были загружены данные о более чем 1000 пациенток с ПНЯ, при этом существенный вклад внесли коллеги из Столичного медицинского университета в Пекине. Есть надежда, что благодаря сотрудничеству глобальной целевой группы ввод и анализ данных можно будет ускорить в течение следующих нескольких лет, что позволяет получить результаты, которые помогут сформулировать руководящие принципы, основанные на фактах, и оптимизировать клиническую практику.

Резюме

Демографические характеристики/
этиология/патофизиология
преждевременной недостаточности

- Терминология и диагностические критерии должны быть стандартизированы во избежание путаницы при диагностике.

- Основные известные генетические этиологии спонтанной ПНЯ включают синдром Тернера и ломкую X-хромосому; идиопатические — по-прежнему самая большая категория.
- Доля случаев ятрогенной ПНЯ увеличивается из-за выживаемости после злокачественных новообразований у детей и молодых людей.
- Полное понимание этиологии/патофизиологии облегчит эффективную диагностику и лечение, например: глобальный реестр/биобанк.
- Глобальные, этнические и культурные различия по распространенности и проявлениям требуют пояснения.

Диагностика преждевременной недостаточности яичников

- Сбор полного анамнеза, например, нормальный менструальный цикл, важен при постановке диагноза.
- Не следует ставить диагноз только по уровню ФСГ.
- Тест АМГ требуется только при наличии диагностической неопределенности.
- Рекомендуются исследования (в том числе кариотип, ломкая X-хромосома и антитела к коре надпочечников) относительно причины спонтанной ПНЯ.
- Всем женщинам с диагнозом ПНЯ следует предложить исследование ДЭРА на исходном уровне.

Психосексуальные/психосоциальные последствия преждевременной недостаточности яичников

- Женщины с ПНЯ часто имеют психосексуальные и психосоциальные проблемы.
- Многопрофильные группы специалистов должны регулярно предлагать консультации по вопросам психосексуального и психологического здоровья.
- О симптомах ВВА/ГУМС следует открыто спрашивать и эффективно их устранять.
- Андроген-заместительную терапию следует рассматривать при низком сексуальном влечении.

Кардиометаболическое здоровье у женщин с преждевременной недостаточностью яичников

- Женщин следует проинформировать о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и важности изменения образа жизни (отказ от курения, регулирование массы тела, снижение потребления алкоголя и т.д.).
- Дефицит эстрогенов, нарушения в обмене липидов и инсулинерезистентность подлежат быстрой диагностике и эффективному лечению в индивидуальном порядке.
- ГТ настоятельно рекомендуется по крайней мере до среднего возраста естественной менопаузы для снижения сердечно-сосудистую заболеваемость и смертности от сердечно-сосудистых причин.

Здоровье костей у женщин с преждевременной недостаточностью яичников

- Женщины с ПНЯ подвергаются повышенному риску остеопороза.
- Рекомендуются комплексная оценка рисков, обучение и ГТ.
- Консультации специалиста необходимы женщинам, которым ГТ противопоказана или которые перенесли остеопоротический перелом во время приема ГТ.
- Остаются пробелы в сборе доказательств относительно оптимальной схемы лечения, контроля и исходов переломов, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований.

Когнитивное здоровье/деменция у женщин с преждевременной недостаточностью яичников

- Важно, чтобы данные исследований с участием женщин гораздо более старшего возраста, таких как когнитивное исследование Инициативы по охране здоровья женщин, не экстраполировались на женщин с ПНЯ.
- Диапазон возможностей для когнитивной пользы от ГТ, начатой в перименопаузе, по-видимому, существует при ПНЯ, как и при сердечно-сосудистых заболеваниях.
- Результаты и исходы у женщин после двусторонней овариэктомии могут отличаться от таковых с нехирургической ПНЯ.
- Проспективные рандомизированные контролируемые исследования риска деменции у женщин с ПНЯ вряд ли будут проводиться из-за необходимости очень большого числа пациентов и длительного наблюдения.

Фертильность у женщин с преждевременной недостаточностью яичников

- Бесплодие — один из наиболее тревожных аспектов ПНЯ, и не существует проверенных методов лечения, повышающих частоту наступления беременности с аутологичными ооцитами.
- При консультировании женщин с ПНЯ по поводу вариантов лечения бесплодия чрезвычайно важно, чтобы им была предоставлена правильная информация, которая позволит им сделать выбор, основанный на фактах.
- Донорство яйцеклеток в настоящее время предлагает наилучшие шансы на беременность при ПНЯ.
- Лечение стволовыми клетками, обогащенная тромбоцитами плазма крови и активация примордиальных фолликулов требуют дальнейших исследований и подтверждения эффективности и безопасности.
- Женщин следует проинформировать о возможности криоконсервации тканей яйцеклеток, эмбрионов и яичников перед применением гонадотоксичной и стерилизующей терапии.

Лечение преждевременной недостаточности яичников

- Лечение женщин с ПНЯ должно осуществляться с помощью междисциплинарного подхода.
- Группы по защите прав пациентов должны участвовать в разработке протоколов.
- Следует оптимизировать образ жизни, вес, диету и физические нагрузки.
- ГТ, по крайней мере, до среднего возраста менопаузы, должна быть терапией первой линии при отсутствии противопоказаний или при отказе пациенток после получения надлежащей консультации.
- Существует очень мало данных о пользе и рисках дополнительных и альтернативных препаратов и негормональных антиosteопоротических средств при ПНЯ.
- Первоначально может производиться замена на КОК, при необходимости контрацепции или из-за личных предпочтений, но в долгосрочной перспективе рекомендуется ГТ для улучшения здоровья костей и метаболизма.

Ключевые приоритеты исследований преждевременной недостаточности яичников

- Сотрудничество/расширение/биобанкинг в случае глобального реестра данных о ПНЯ.
- Дальнейшее определение этиологии ПНЯ, особенно генетической.
- Обнаружение надежных биомаркеров для прогнозирования и диагностики ПНЯ.
- Влияние гормональных вмешательств (например, ГТ по сравнению с КОК, типы ГТ/КОК) на качество жизни, психологические/психосексуальные аспекты, а также здоровье костей, сердечно-сосудистой системы и когнитивных функций.
- Определение адекватной дозы прогестерона для защиты эндометрия при более высоких уровнях эстрогена при ГТ.
- Значение добавок андрогенов для качества жизни, сердечно-сосудистой системы, костей, когнитивного здоровья и fertильности.
- Дифференциальное воздействие и лечение ятrogenной и спонтанной ПНЯ.
- ПНЯ как часть синдрома старения по сравнению со старением после ПНЯ из-за дефицита гормонов.
- Подтверждение эффективности и безопасности методов лечения бесплодия.
- Дальнейшее уточнение роли и потенциала оогенитальных стволовых клеток человека.

Заключение

ПНЯ вызывает беспокойство по многим причинам. Женщины со спонтанной и хирургической ПНЯ и ранней менопаузой подвергаются значительно большему риску сердечно-сосудистых, костных, когнитивных и других хронических состояний, чем женщины, переживающие менопаузу в среднем возрасте 51 года.

Также не следует забывать, что растет когорта детей и молодых женщин, выживших после лечения рака, которые будут проживать всю свою жизнь с ятrogenной ПНЯ. Учитывая все эти серьезные проблемы со здоровьем, ПНЯ должна быть приоритетом общественного здравоохранения, чтобы женщины с ПНЯ получали поддержку и информирование, а медицинские работники получали соответствующее образование и ресурсы для выявления, лечения и исследования женщин с риском ПНЯ на самом раннем этапе, в идеале с детства или даже рождения. Профилактические меры, такие как оптимизация образа жизни, диеты и физических нагрузок, а также рекомендации относительно долгосрочной заместительной гормональной терапии по поводу эндокринной недостаточности, по крайней мере, до возраста естественной менопаузы, будут иметь наибольшее влияние при применении на самой ранней стадии.

Возможный конфликт интересов Nick Panay выступал в качестве лектора и/или консультанта в компаниях Abbott, Besins, Lawley, Mithra, Mylan, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, SeCur, Shionogi и Theramex. Richard Anderson проводил консультации для компаний Merck, IBSA, Roche Diagnostics, KaNDY Therapeutics, Sojourrix Inc. Rossella Nappi в прошлом имела финансовые отношения (лектор, член консультативных советов и/или консультант) с компаниями Boehringer Ingelheim, Ely Lilly, Endoceutics, Gedeon Richter, HRA Pharma, Procter & Gamble Co, TEVA Women's Health Inc и Zambon SpA. В настоящее время она поддерживает постоянные отношения с компаниями Astellas, Bayer HealthCare AG, Exeltis, Fidia, Merck Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Palatin Technologies, Pfizer Inc, Shionogi Limited и Theramex. Amanda Vincent получила грант, гонорар за выступление в роли докладчика или командировочные от компаний Besins, Amgen и Merck. У Svetlana Vujoovic нет заявлений, имеющих отношение к этой рукописи. У Lisa Webber нет заявлений, имеющих отношение к этой рукописи. Wendy Wolfman работала в консультативном совете компаний Pfizer, Searchlight и BioSyent.

Источник финансирования Отсутствует

Источники информации

1. Bachelot A, Nicolas C, Bidet M, et al. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86:223-8
2. Coulam CB, Adamson SC, Annergers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604-6
3. Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsj G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Health Women's* 2018;18:175
4. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaie S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric* 2019;22:403-11
5. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926-37
6. Nelson LM. Clinical Practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606-14
7. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2009;113:1355-63
8. Vujoovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int* 2009;15:72-5
9. Ford EA, Beckett EL, Roman SD, McLaughlin EA, Sutherland JM. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency.

10. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:561–76
11. Hoshino A, Horvath S, Sridhar A, Chitsazan A, Reh TA. Synchrony and asynchrony between an epigenetic clock and developmental timing. *Sci Rep* 2019;9:3770
12. Xu X, Jones M, Mishra GD. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum Reprod* 2020;35:203–11
13. Van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod* 1999;14:2455–9
14. Jiao X, Qin C, Li J, et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2012;27:2201–7
15. Heddar A, Dessen P, Flatters D, Misrahi M. Novel STAG3 mutations in a Caucasian family with primary ovarian insufficiency. *Mol Genet Genomics* 2019;294:1527–34
16. Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, Touraine P, Sinclair AH. Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. *Endocrine Rev* 2016;37:609–35
17. Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, et al. Genes and translocations involved in POF. *Am J Med Genet* 2002;111:328–33
18. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet* 2017;91:183–98
19. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966;155:369
20. Castonovo C, Rossetti R, Rusconi D, et al. Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. *Hum Reprod* 2014;29:368–79
21. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al.; International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1–G70
22. Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, et al. Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod* 2014;29:1413–19
23. Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, et al. Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMR1 gene-and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1995;57:1006–18
24. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000;97:189–94
25. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion. No. 338: Screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol* 2006;107:1483–5
26. Hoek A, Shoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18:107–34
27. Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005;84:958–65
28. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, et al. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 2014;13:427–30
29. Morrison JC, Givens JR, Wiser WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975;26:655–9
30. Tariq S, Anderson J, Burns F, Delpech V, Gilson R, Sabin C. The menopause transition in women living with HIV: current evidence and future avenues of research. *J Virus Erad* 2016;2:114–16
31. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril* 2011;5:54–65
32. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, et al. Cigarette smoking, relative weight and menopause. *Am J Epidemiol* 1983;117:651–8
33. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health* 2017;16:37
34. Thakur M, Feldman G, Puscheck E. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *Assist Reprod* 2018;35:3–16
35. Oktem O, Okay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 2007;110:2222–9
36. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25:673–93
37. Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, Findlay JK, Hickey M, Hutt KJ. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. *Mol Hum Reprod* 2019;25:433–44
38. Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3(3):CD008018
39. Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: an update. *J Ovarian Res* 2016;9:72
40. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:890–6
41. Mishra GD, Chung HF, Cano A, et al. EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas* 2019;123:82–8
42. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:386–405
43. Deeks AA, Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric* 2011;14:565–72
44. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011;14:428–37
45. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al.; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010;67:91–3
46. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
47. NICE Guideline[NG23]: Menopause diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23> (accessed 13.04.20)
48. Anderson RA, Mansi J, Coleman RE, Adamson DJA, Leonard RCF. The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2017;87:58–64
49. Nyström A, Mørse H, Nordløf H, et al. Anti-Müllerian hormone compared with other ovarian markers after childhood cancer treatment. *Acta Oncol* 2019;58:218–24
50. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertil Steril* 2015;103:923–30
51. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity—an update appraisal. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2207–15
52. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Women's Health (Lond)* 2015;11:169–82
53. Nappi RE, Cucinella L, Martini E, et al. Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2019;22:289–95
54. Graziottin A. Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond. *Ann NY Acad Sci* 2010;1205:254–61
55. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008;15:23–31
56. Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause* 2004;11:766–77
57. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). *J Sex Med* 2009;6:603–16
58. De Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262–6
59. Pacello PC, Yela DA, Rabelo S, Giraldo PC, Benetti-Pinto CL. Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health. *Climacteric* 2014;17:342–7
60. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018;25:837–47
61. Simon JA, Davis SR, Althof SE, et al. Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018;21:415–27
62. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000;21:167–74
63. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, et al. Depression in women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E278–87
64. Orshan SA, Ventura JL, Covington SN, Vanderhoof VH, Troendle JF, Nelson LM. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women. *Fertil Steril* 2009;92:688–93
65. Ventura JL, Fitzgerald OR, Koziol DE, et al. Functional well-being is positively correlated with spiritual well-being in women who have spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2007;87:584–90
66. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, et al. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA* 2006;295:1374–6
67. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric* 2012;15:481–9
68. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2018;25:1275–85
69. Laughlin-Tomaso SK, Satish A, Khan Z, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. Long-term risk of de novo mental health conditions after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause* 2020;27:33–42
70. Al-Azzawi F, Bitzer J, Brandenburg U, et al. Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction. *Climacteric* 2010;13:103–20
71. Panay N, Fenton A. Premature ovarian insufficiency: working towards an international database. *Climacteric* 2012;15:295–6
72. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, Ryan ME, Woodruff TK, Nelson LM. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2011;95:1890–7
73. Bober SL, Recklitis CJ, Bakan J, Garber JE, Patenaude AF. Addressing

- sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy: effects of a brief psychosexual intervention. *J Sex Med* 2015;12:189–97
74. Yeganeh L, Boyle JA, Wood A, Teede H, Vincent AJ. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency. *Maturitas* 2019;130:21–31
75. Fruzzetti F, Palla G, Gambacciani M, Simoncini T. Tailored hormonal approach in women with premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2020;23:3–8
76. Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *Climacteric* 2019;22:429–34
77. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:754–66
78. Chu MC, Rath KM, Huie J, Taylor HS. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk. *Hum Reprod* 2003;18:1570–3
79. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effects of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric* 2016;19:27–36
80. Roeters van Lennep JE, Heida KV, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:178–86
81. Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. Age at menopause and mortality in Japan. The Jichi Medical School Cohort study. *J Epidemiol* 2006;16:161–8
82. Gallagher LG, Davis LB, Ray RM, et al. Reproductive history and mortality from cardiovascular diseases among women textile workers in Shanghai, China. *Int J Epidemiol* 2011;40:1510–18
83. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G, et al. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37 year follow up of 19 731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2003;157:923–9
84. Wu X, Cai H, Kallianpur A, et al. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One* 2014;9:e89597
85. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health* 2019;4:e553–e564
86. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA* 2019 Nov 18. doi: 10.1001/jama.2019.19191
87. Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. *J Am Heart Assoc* 2017;6;pii: e006713
88. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767–76
89. Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. The long-term risks of premature ovarian insufficiency. In: Genazzani AR, Tarlatszis B. Ed. *Frontiers in Gynecological Endocrinology*, vol 3. Ovarian Function and Reproduction – from need to possibilities. Switzerland: Springer, 2016;61–6
90. Gerval MO, Stevenson J. Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clin Pharm* 2017;5:7–24
91. Tsiliannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:604–9
92. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double blind multicenter trial. *Menopause* 2005;12:716–27
93. Canpolat U, Tokg zo lu L, Yorgun H. The association of premature ovarian failure with ventricular repolarization dynamics evaluated by QT dynamicity. *Europace* 2013;15:1657–63
94. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907–13
95. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:557–64
96. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hyperension* 2009;53:805–11
97. Kuylaksizoglu M, Ipeka S, Kebapcilar L, et al. Risk factors for diabetes mellitus in women with premature ovarian insufficiency. *Biol Trace Elim Rep* 2013;154:312
98. Slijepcevic D, Stozinic S, Vujovic S. Stres i somatizacija. Strucna knjiga. Ur: Vlahovic Z. Beograd, 1994
99. Pernicova I, Korbonits M. Metformin – mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:143–56
100. Pearce EL. Enhancing CD-8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature* 2009;460:103–7
101. Marina LV, Iovic M, Tancic-Gajic M, et al. Luteinizing hormone and insulin resistance in menopausal patients with adrenal incidentalomas. The cause-effect relationship? *Clin Endocrinol* 2018;88:541–8
102. Guttmann H, Weiner Z, Nikolski E, et al. Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:159–64
103. Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, et al. Poor compliance to hormone therapy and decreased bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency. *PLoS One* 2016;11:e0164638
104. Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, Thomson CA, Howard BV. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause* 2017;24:371–8
105. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14:567–71
106. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2277–83
107. Shah S, Nguyen HH, Vincent AJ. Care of the adult woman with Turner syndrome. *Climacteric* 2018;21:428–36
108. Mittal M, Kreatsa M, Narvekar N, Savvas M, Hamoda H. Fertility desires, choice of hormone replacement and the effect of length of time since menopause on bone density in women with premature ovarian insufficiency: a review of 223 consecutive new referrals to a tertiary centre. *Post Reprod Health* 2014;20:104–11
109. Vincent AJ, Nguyen HH, Ranasinha S, Vollenhoven B. Increased detection of co-morbidities with evaluation at a dedicated adult Turner syndrome clinic. *Climacteric* 2017;20:442–7
110. Goh M, Nguyen HH, Khan NN, Milat F, Boyle JA, Vincent AJ. Identifying and addressing osteoporosis knowledge gaps in women with premature ovarian insufficiency and early menopause: A mixed-methods study. *Clin Endocrinol* 2019;91:498–507
111. Yeganeh L, Boyle J, Teede H, Vincent A. Knowledge and attitudes of health professionals regarding menopausal hormone therapies. *Climacteric* 2017;20:348–55
112. Richardson A, Haridass S, Ward E, Ayres J, Baskind N. Investigation and treatment of premature ovarian insufficiency: A multi-disciplinary review of practice. *Post Reprod Health* 2018;24:155–62
113. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012;23:2735–48
114. Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, Ebeling PR, Milat F, Vincent A. A cross-sectional and longitudinal analysis of trabecular bone score in adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3792–800
115. 2019 International Society for Clinical Densitometry position statement. <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult> (accessed 7 February 2020)
116. Kiriakova V, Cooray SD, Yeganeh L, Somarajah G, Milat F, Vincent AJ. Management of bone health in women with premature ovarian insufficiency: Systematic appraisal of clinical practice guidelines and algorithm development. *Maturitas* 2019;128:70–80
117. Burgos N, Cintron D, Latorre-Albino P, et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine* 2017;58:413–25
118. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latorre-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55:366–75
119. Crofton PM, Evans N, Bath LE, et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:707–14
120. Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3497–505
121. Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H, et al. Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol* 2017;176:233–42
122. Tauchmanova L, De Simone G, Musella T, et al. Effects of various anti-resorptive treatments on bone mineral density in hypogonadal young women after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2006;37:81–8
123. Zuckerman-Levin N, Frolow-Bishara T, Militianu D, Levin M, Aharon-Peretz J, Hochberg Z. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4820–7
124. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3418–26
125. Kurtoglu-Aksay N, Akhan SE, Bastu E, et al. Implications of premature ovarian failure on bone turnover markers and bone mineral density. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:149–53
126. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074–83
127. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272–7
128. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, et al. Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord* 2001;16:830–7
129. Bove R, Secor E, Chibnik LB, et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014;82:222–9

130. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3864–72
131. Sauer MV. Spontaneous pregnancy in women awaiting oocyte donation. *J Reprod Med* 1995;40:630–2
132. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999;5:483–92
133. Fraison E, Crawford G, Casper G, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019;39:467–76
134. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF Jr. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3615–21
135. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, De Salvia MA, Lavopa C, Loverro G. Effects of pre-treatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007;87:858–61
136. Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod Biomed Online* 2007;15:215–19
137. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD009749
138. Wong QHY, Yeung TWY, Yung SSF, Ko JK, Li HWR, Ng EHY. The effect of 12-month dehydroepiandrosterone supplementation on the menstrual pattern, ovarian reserve markers, and safety profile in women with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:857–62
139. Mol BW, Barnhart KT. Scratching the endometrium in in vitro fertilization - time to stop. *N Engl J Med* 2019;380:391–2
140. Hershlag A, Schuster MW. Return of fertility after autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2002;77:419–21
141. Li J, Yu Q, Huang H, et al. Human chorionic plate-derived mesenchymal stem cells transplantation restores ovarian function in a chemotherapy-induced mouse model of premature ovarian failure. *Stem Cell Res Ther* 2018;9:81
142. Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, et al. Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reprod Biomed Online* 2017;35:343–50
143. Hsu CC, Hsu L, Hsu I, Chiu YJ, Dorjee S. Live birth in woman with premature ovarian insufficiency receiving ovarian administration of platelet-rich plasma (PRP) in combination with gonadotropin: a case report. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:50
144. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2015;30:608–15
145. Lee HN, Chang EM. Primordial follicle activation as new treatment for primary ovarian insufficiency. *Clin Exp Reprod Med* 2019;46:43–9
146. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017;377:1657–65
147. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Bjorn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:561–70
148. Marnsen LS, Charkiewicz K, Anderson RA, et al. Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril* 2019;111:1217–25 e1213
149. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112:1022–33
150. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004;428:145–50
151. White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 2012;18:413–21
152. Telfer EE, Gosden RG, Byskov AG, et al. On regenerating the ovary and generating controversy. *Cell* 2005;122:821–2
153. Martin JJ, Woods DC, Tilly JL. Implications and current limitations of oogenesis from female germline or oogonial stem cells in adult mammalian ovaries. *Cells* 2019;8:93
154. Telfer EE, Anderson RA. The existence and potential of germline stem cells in the adult mammalian ovary. *Climacteric* 2019;22:22–6
155. Zou K, Yuan Z, Yang Z, et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol* 2009;11:631–6
156. Clarkson YL, McLaughlin M, et al. Initial characterisation of adult human ovarian cell populations isolated by DDX4 expression and aldehyde dehydrogenase activity. *Sci Rep* 2018;8:6953
157. Wang N, Satirapod C, Ohguchi Y, Park ES, Woods DC, Tilly JL. Genetic studies in mice directly link oocytes produced during adulthood to ovarian function and natural fertility. *Sci Rep* 2017;7:10011
158. Xiong J, Lu Z, Wu M, et al. Intraovarian transplantation of female germline stem cells rescue ovarian function in chemotherapy-injured ovaries. *PLoS One* 2015;10:e0139824
159. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, et al. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 2016;539:299–303
160. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open* 2017;(2):hox007
161. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992–2008. *Am J Epidemiol* 2014;180:508–17
162. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD000402
163. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509–22
164. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016;19:151–61
165. Panay N; Medical Advisory Council of the British Menopause Society. BMS - Consensus statement: Bioidentical HRT. *Post Reprod Health* 2019;25:61–3
166. Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, et al. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997;27:261–74
167. Mittal M, Savvas M, Arya R, et al. A randomised controlled trial comparing the effects of micronized progesterone to medroxyprogesterone acetate on cardiovascular health, lipid metabolism and the coagulation cascade in women with premature ovarian insufficiency: study protocol and review of the literature. *Menopause Int* 2013;19:127–32
168. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159–68
169. Conway GS, Davies M, Merry A. Treatment of Turner's syndrome. *Lancet* 1996;348(9041):1590–1
170. Ben-Nagi J, Panay N. Premature ovarian insufficiency: how to improve reproductive outcome? *Climacteric* 2014;17:242–6
171. Dragojevi Diki S, Vasiljevi M, Jovanovi A, et al. Premature ovarian insufficiency - novel hormonal approaches in optimizing fertility. *Gynecol Endocrinol* 2020;36:162–5
172. Bosze P, Toth A, Torok M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:2599–600
173. Stevenson JC, Farmer RDT. HRT and breast cancer: a million women ride again. *Climacteric* 2020;23:226–8
174. Gordhadas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 2019;153:192–200
175. Canonico M, Plu-Bureau G, O'Sullivan MJ, et al. Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Hormone Therapy clinical trials. *Menopause* 2014;21:214–20
176. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the Q Research and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810
177. Janse F, Tanahatoe SJ, Eijkemans MJ, Fauser BC. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2012;18:405–19
178. Sassarini J, Lumsden MA. Non-hormonal management of vasomotor symptoms. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):31–6
179. Szabo RA, Marino JL, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer. *Climacteric* 2019;22:572–8
180. Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action! *Climacteric* 2016;19:1–2.

Таблица 1.

Варианты гормональной терапии (ГТ):

СТАНДАРТНАЯ СХЕМА

И СХЕМА ПРИ «ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ

НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ» (ПНЯ).

В таблице не приведены все возможные варианты, доступные в разных странах. Зарегистрированные (хотя бы в одной стране) типы/дозы/схемы ГТ выделены жирным шрифтом; другие схемы приема применяются вне зарегистрированных показаний в результате снижения дозы вдвое/удвоения/комбинирования препаратов.

Примечания:

- При ПНЯ обычно требуются более высокие дозы эстрадиола, но для оценки переносимости или в случае нежелательных эффектов первоначально могут использоваться более низкие дозы.
- Подходы к тому, какие дозы считаются низкими, средними и высокими, в разных странах различаются, например, в Северной Америке 0,5 мг Э2 считается низкой дозой, 1 мг Э2 стандартной дозой, а 2 мг Э2 высокой дозой.
- Циклические схемы терапии требуют 12 дней приема прогестерона/прогестагена на протяжении менструального цикла для защиты эндометрия – это может требовать модификации в зависимости от переносимости.
- Безопасность эндометрия не так убедительно показана при использовании микронизированного прогестерона > 5 лет¹⁶¹.
- Приведенные дозы прогестерона/прогестагена являются минимально эффективными для защиты эндометрия, по последним данным¹⁶².
- Относительно минимальной эффективной дозы прогестерона/прогестагена при более высоких дозах эстрогенов данные по безопасности эндометрия отсутствуют.

*Дозы 1 мг норэтистерона ацетата достаточно для постоянной комбинированной ГТ в стандартной дозе, но он не выпускается отдельно от Э2, поэтому приведены дозы 1,25–2,5 мг (0,25–0,5 от таблетки 5 мг).

Тип ГТ	Циклическая комбинированная ГТ		Непрерывная комбинированная ГТ	
	Низкие/стандартные дозы	Более высокие дозы при ПНЯ	Низкие/стандартные дозы	Более высокие дозы при ПНЯ
Тип эстрadiола				
Пластырь (трансдермально, мкг)	25-50	75-100	25-50	75-100
Пакетик с гелем (трансдермально, мг)	0,5-1,0	1,5-2,0	0,5-1,0	1,5-2,0
Помпа с гелем (1 доза = 0,75 мг)	1-2	3-4	1-2	3-4
Внутрь (мг)	1,0-2,0	3,0-4,0	1,0-2,0	3,0-4,0
Прогестерон/прогестаген				
Микронизированный прогестерон (внутрь/интравагинально, мг)	100-200	≥ 200 (например, 300-400)	100	≥ 200
Дидрогестерон (внутрь, мг)	10	20	5,0	10
Медроксипрогестерона ацетат (внутрь, мг)	5,0	10	2,5	5,0
Норэтистерона ацетат (внутрь, мг)	2,5-5,0	2,5-10	1,25-2,5*	5,0
Э2/прогестерон, комбинированные схемы приема				
Э2/микронизированный прогестерон (внутрь, мг)	1,0-2,0/100-200	> 2,0/> 200	1,0-2,0/100-200	3,0-4,0/300-400
Э2/норэтистерона ацетат (трансдермально) мкг/24 ч	25-50/85-170	75-100/255-340	25-50/85-170	75-100/255-340
Э2/дидрогестерон (внутрь, мг)	1,0-2,0/10	3,0-4,0/20	0,5-1,0/2,5-5,0	3,0-4,0/7,5-10
Э2/норэтистерона ацетат (внутрь, мг)	1,0-2,0/1,0	3,0-4,0/2,0-4,0	0,5-2,0/0,1-1,0	3,0-4,0/1,5-2,0
Внутриматочная система с левоноргестрелом	н/п	н/п	20 мкг/сут достаточно для более высоких доз при ПНЯ	

Алгоритм поддержания здоровья костей у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (синдром истощения яичников, ПНЯ)

Женщины с диагностированной преждевременной недостаточностью яичников



Первоначальная оценка состояния костей

Потенциальные факторы риска низкой минеральной плотности кости (МПК) при ПНЯ

- Первичная аменорея.
- Более длительный ПНЯ.
- >1 года задержки с постановкой диагноза.
- Возраст <20 лет при появлении нерегулярности менструаций
- Женщины, в детстве перенесшие онкологическое заболевание

Общие факторы риска низкой МПК

Немодифицируемые

- Возраст.
- Патологический перелом в прошлом.
- Остеопороз в семейном анамнезе.
- Переломы у родителей.

Модифицируемые и факторы образа жизни

- Множественные падения.
- Низкая физическая активность или неподвижность.
- Низкая масса тела.
- Низкая мышечная масса и сила.
- Плохое равновесие.
- Дефицит витамина D.
- Недостаточное поступление в организм белков или кальция.
- Курение.
- Алкоголь >2 стандартных порций в день.

Заболевания, связанные с низкой МПК +/- ПНЯ

- Ревматоидный артрит.
- Гипертиреоз.
- Гиперпаратиреоз.
- Хроническая болезнь почек.
- Целиакия или нарушения всасывания.
- Сахарный диабет.
- Миеломная болезнь или моноклональная гаммапатия неясного генеза.
- Трансплантация органов.
- Трансплантация костного мозга.
- ВИЧ-инфекция.
- Депрессия.

Лекарственные препараты, приводящие к снижению МПК

- Глюкокортикоиды.
- Слишком высокие дозы гормонов щитовидной железы при заместительной терапии.
- Ингибиторы ароматазы.

Анализы крови и мочи

- Уровни мочевины, креатинина и электролитов в сыворотке, уровни кальция, магния и фосфатов, биохимические показатели функции печени, ТТГ, 25-гидрокси витамин D

- Маркеры метаболизма костной ткани: в настоящее время для рутинных исследований не рекомендуется.

- Если масса костной ткани снижена, показано также следующее: паратгормон в сыворотке, серологические маркеры целиакии и выведение кальция (измерение в суточной моче).

Визуальные методы исследования

- **ДЭРА:** Показана при начальной диагностике всем женщинам с ПНЯ, «Низкая МПК» (Z показатель < -2) предпочтительный в данной ситуации термин, вместо остеопении. T показатели $< -2,5$ могут использоваться как определение остеопороза
- **Рентгенография:** Оценка переломов позвонков показана на индивидуальной основе, особенно при уменьшении роста, наличии боли в спине, хронических заболеваний, сопровождающихся снижением МПК и терапии глюкокортикоидами в настоящее время или в прошлом.



Лечение*

Поддержание здорового образа жизни	Антирезорбтивная терапия	Просвещение
<ul style="list-style-type: none"> ■ Упражнения с нагрузкой. ■ Отказ от курения. ■ Поддержание нормальной массы тела. ■ Сбалансированный рацион с рекомендованным количеством кальция и витамина D – если их слишком мало, может потребоваться их дополнительный прием. ■ Избегание избыточного употребления алкоголя. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Другая лекарственная терапия, включая бисфосфонаты, должна назначаться только после консультации со специалистом по остеопорозу. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Обеспечить женщину информацией ■ Свободно доступные совместно разработанные информационные листки и инфографика

Заместительная гормональная терапия

- Всем женщинам с диагнозом ПНЯ следует предлагать заместительную терапию эстрогенами, если нет противопоказаний к этому.
- Можно назначать ГТ или КОК, но КОК может оказывать менее благоприятное действие на плотность костной ткани. 17 β -эстрадиол является предпочтительным эстрогеном при заместительной терапии.
- Женщинам с сохранной маткой назначают комбинацию эстрогенов с прогестероном/прогестагеном.
- Учитывают предпочтения пациентки относительно пути и способа введения препарата, а также то, требуется ли ей контрацепция.
- Гормональную заместительную терапию продолжают по крайней мере до момента предположительной естественной менопаузы (примерно 50/51 год), после чего проводят повторное обследование.



Постоянное наблюдение

Дальнейшая оценка состояния костей	Направление к специалисту
<ul style="list-style-type: none"> ■ Если МПК в норме и проводится адекватная системная заместительная терапия эстрогенами, значимость повторной ДЭРА низка. ■ Если поставлен диагноз низкой МПК и начата заместительная терапия эстрогенами или иная терапия, через 2-3 года повторяют ДЭРА. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Снижение МПК при последующих оценках (потеря костной массы $>5\%$ и/или $>0,05\text{ г}/\text{см}^2$) должно побудить немедленно пересмотреть заместительную терапию эстрогенами и оценить другие потенциальные причины. Может быть показано направление к специалисту по остеопорозу. ■ При появлении патологических переломов нужно немедленно направить пациентку к специалисту по остеопорозу.

Рисунок 1. Алгоритм поддержания здоровья костей у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (синдром истощения яичников, ПНЯ). Этот рисунок был первоначально опубликован в Maturitas 2019;128:70–80116 (©Elsevier, 2019); используется с разрешения авторов. ГТ, гормональная терапия; КОК, комбинированные оральные контрацептивы; МПК, минеральная плотность кости, ДЭРА, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, ТТГ, тиреотропный гормон.

Калькуляторы риска переломов (например, FRAX, Garvan) не валидированы для использования у женщин <40 лет.

Существуют разногласия в том, как диагностировать низкую МПК у женщин с ПНЯ: Международное общество клинической денситометрии костей рекомендует использовать Z-показатель $<2,0$ для определения низкой МПК для своего возраста у женщин <50 лет¹⁶; в других рекомендациях предлагалось использовать T-показатель $<2,5$ для постановки диагноза остеопороза^{14,26}.

*Лечение основывается на существующих данных низкого или умеренного качества.

<https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/research/themes/womens-and-childrens-public-health/early-menopause-research>.