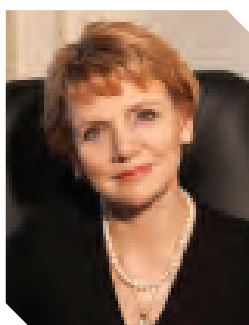


ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ: СИНДРОМ ИЛИ ДИАГНОЗ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ



Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»
ORCID: 0000-0003-3085-3285

Т.Н. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»
ORCID: 0000-0002-3003-3650

Контакты:

Татарчук Татьяна Феофановна
ГУ «ИПАГ НАМН Украины»,
отделение эндокринной гинекологии
04050, Киев, П. Майбороды, 8
тел.: +38 (044) 483 80 87;
+38 (044) 272 10 72
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) была впервые описана в 1942 г., после чего в отношении этой патологии применялись самые различные термины (преждевременный климакс, синдром истощенных яичников, синдром резистентных яичников, гипергонадотропная аменорея, аутоиммунный оофорит и другие), многие из которых используются до сих пор [1].

В настоящее время ведущими профессиональными обществами США, стран Евросоюза и других применяется термин преждевременная недостаточность яичников (premature ovarian insufficiency), и именно он рекомендован к использованию в клинической практике [2].

В клинических рекомендациях 2016 года Европейское общество репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) дает следующее определение ПНЯ – клинический синдром, основным проявлением которого является прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет, характеризующийся нарушением менструальной функции (олиго-/аменорея), повышением уровня гонадотропинов и снижением концентрации эстрадиола [3].

В основе ПНЯ лежат различные патогенетические механизмы, которые будут рассмотрены ниже.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПНЯ

Частота ПНЯ в популяции составляет 1% [2]. Однако если рассмотреть распространенность этого заболевания в возрастном аспекте, наблюдается следующая картина:

- частота ПНЯ в возрасте до 20 лет – 1:10 000,
- к 30 годам – 1:1000,
- к 35 годам – 1:250,
- к 40 годам – 1:100 [1].

Учитывая уже хорошо оформившийся в развитых странах феномен поздней реализации репродуктивной функции, высокая частота ПНЯ в группе женщин позднего репродуктивного возраста становится все более актуальной проблемой для современной репродуктологии.

Однако клиническая значимость ПНЯ выходит далеко за рамки гинекологии и репродуктологии: связанная с этим синдромом длительная гипоестрогения оказывает значительное влияние на продолжительность и качество жизни женщин, плотность костной ткани, заболеваемость сердечно-сосудистыми и неврологическими болезнями, когнитивные функции и социальную реализацию [2–10].

ЭТИОЛОГИЯ И УСТАНОВЛЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПНЯ

Выделяют первичную (спонтанную) ПНЯ и вторичную или ятрогенную, являющуюся результатом хирургических вмешательств на яичниках, химио- или радиотерапии. В контексте последней актуальны интенсивно развивающиеся сегодня методы сохранения фертильности перед началом лечения онкологических заболеваний, в том числе у детей [2, 11, 12].

Несмотря на большое количество проводимых в этом направлении исследований, этиология первичной ПНЯ в большинстве случаев (свыше 50%) остается неизвестной [2,13].

К основным установленным на сегодняшний день причинам первичной (неятрогенной) ПНЯ относятся:

- Генетические (25%):
 - количественные хромосомные аномалии (синдром Тернера);
 - структурные аномалии (проксимальные делеции Del Xp11, Del Xq13 – 100%, транслокации Xq26-qter, Xq13.3–21.1);

- моногенные мутации в X-хромосоме (премутация FMR – синдром Мартина-Белл);
- моногенные мутации в аутосомах (мутации рецепторов фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, FOXL-2 и др.).

- 🔴 Аутоиммунное поражение яичников (10%).
- 🔴 Поражение яичников в результате обменных нарушений при наследственных синдромах (галактоземия, врожденный дефект гликозилирования, блефарохимоз-птоз-эпикантус и др.).
- 🔴 Инфекционное поражение (?)
- 🔴 Идиопатические формы (65%).

Основные исследованные на сегодняшний день патогенетические механизмы развития ПНЯ могут быть обобщены следующим образом:

- 🔴 Редукция количества премордиальных фолликулов на разных стадиях развития (при количественных и структурных аномалиях хромосом);
- 🔴 Повышенный темп потери фолликулов в постнатальном периоде / ускоренное истощение фолликулярного резерва (при количественных и структурных аномалиях хромосом, моногенных мутациях, аутоиммунных формах);
- 🔴 Неспособность фолликулов к созреванию (генетически обусловленный блок рецепторов к гонадотропинам и другие механизмы);
- 🔴 Накопление токсических метаболитов при синдромах или аутоиммунное поражение (галактоземия, аутоиммунный полигландулярный синдром и др.) [2, 13, 14].

КЛАССИФИКАЦИЯ ПНЯ

Классифицируя ПНЯ по этиологическому принципу, выделяют следующие формы:

1. Первичная ПНЯ

1.1. Изолированные формы

1.1.1. Обусловленная генетическими причинами (25%):

- количественные хромосомные аномалии;
- структурные аномалии;
- моногенные мутации в X-хромосоме;
- моногенные мутации в аутосомах.

1.1.2. Обусловленная аутоиммунным поражением яичников (10%).

1.1.3. Обусловленная инфекционным поражением яичников (доказана в отдельных случаях).

1.1.4. Идиопатические формы (65%).

1.2. ПНЯ как часть комплексного фенотипа

Врожденный дефект гликозилирования, галактоземия, блефарохимоз-птоз-эпикантус, псевдогипопаратиреозидизм тип Ia, яичниковая лейкоцисторфия, атаксия телеангиэктазия, редкие формы врожденной гиперплазии коры надпочечников (недостаточность 17-гидроксилазы и врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников, полигландулярный аутоиммунный синдром, аутоиммунная форма) [13, 14].

2. Ятрогенная ПНЯ (оперативные вмешательства на яичниках, заброс эмболов (чаще транзиторные формы), химио- или радиотерапия онкопатологии различной локализации).

По клиническому течению выделяют:

- ПНЯ с первичной аменореей;
- ПНЯ с вторичной аменореей.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПНЯ

До прекращения менструаций основными и, как правило, единственными симптомами ПНЯ могут быть субфертильность и олигоменорея.

ПНЯ является причиной 10–28% случаев первичной аменореи, и 4–18% – вторичной.

Вторичная аменорея (наиболее распространенный вариант) может наступать внезапно либо после периода олигоменореи, также распространены варианты отсутствия восстановления менструаций после приема гормональных контрацептивов или родов [2, 13, 14].

Большинство клинических проявлений ПНЯ как в репродуктивной сфере, так за ее пределами связаны преимущественно с дефицитом эстрогенов. В то же время исследования показали, что у женщин с ПНЯ до 35 лет даже при длительной аменорее вазомоторные симптомы встречаются редко [2, 13–15]. По данным К. Maclaran (2012), симптомы эстрогенного дефицита отсутствовали у 25% женщин с лабораторно подтвержденным диагнозом ПНЯ [15].

Отдельного внимания заслуживают отдаленные последствия эстрогенодефицита: остеопороз, сердечно-сосудистые риски, частота и методы профилактики которых будут рассмотрены ниже.

Симптомы ПНЯ

- 🔴 Олигоменорея, субфертильность, аменорея.
- 🔴 Сухость слизистой влагалища, снижение полового влечения, диспареуния, недержание мочи.
- 🔴 Снижение памяти, способности сконцентрировать внимание, утомляемость, нарушения сна, сниженное настроение и депрессия, тревожность, раздражительность, панические нарушения, головокружение.
- 🔴 Боли в суставах, головные боли, чувство обожженного языка, ощущения, похожие на электрические импульсы; боли, связанные с нарушением пищеварения, проблемы с деснами, напряжение отдельных групп мышц, кожный зуд, дрожь конечностей.
- 🔴 Прибавка в весе, выпадение волос, ломкость ногтей, изменение запаха тела.
- 🔴 Синдром «сухого глаза».
- 🔴 Остеопороз.
- 🔴 Повышение артериального давления.
- 🔴 Приливы, ночная потливость (у женщин с ПНЯ до 40 лет наблюдаются значительно реже, чем у менопаузальных женщин).

Диагностика ПНЯ

У всех женщин с олиго-/аменореей и/или симптомами дефицита эстрогенов необходимо исключить ПНЯ [2].

Согласно рекомендациям ESHRE (2016), диагностическими критериями ПНЯ являются:

- олигоменорея или отсутствие менструаций в течение 4-х месяцев;
- уровень ФСГ более 25 МЕ/мл в 2-х исследованиях с интервалом не менее 4 недель [2].

КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ

Обследование женщин с ПНЯ можно разделить на следующие этапы:

1. Исключение иных причин олиго-/аменореи, субфертильности (табл. 1):

- ❶ Гиперпролактинемия
- ❷ Гипоталамическая (гипогонадотропная аменорея)
- ❸ Нарушение функции щитовидной железы
- ❹ Неклассические формы синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и врожденной гиперплазии коры надпочечников
- ❺ Маточная аменорея

2. Подтверждение диагноза ПНЯ (табл. 2) и поиск причины (табл. 3).

3. Мониторинг отдаленных последствий эстрогенодефицита: остеопороз, сердечно-сосудистая патология и др. (рассматривается в соответствующих разделах).

Перспективы ранней диагностики и прогнозирования ПНЯ

Учитывая разрушительные последствия для организма дефицита эстрогенов, ограниченные возможности в решении репродуктивных проблем у женщин с ПНЯ, установ-

Таблица 1. Первый этап обследования при подозрении на ПНЯ – исключение иных причин олиго-/аменореи, субфертильности, дифференциальная диагностика ПНЯ

Нозология	ФСГ	ЛГ	АМГ, ингибин Е	Другие показатели
ПНЯ	↑ более 25 МЕ/мл	↑	↓ возрастной нормы для данной популяции, кроме аутоиммунной формы* и нечувствительности рецепторов ФСГ/ЛГ**	По УЗИ – ановуляция, ↓ количества антральных фолликулов или отсутствие их визуализации, кроме аутоиммунной формы и нечувствительности рецепторов ФСГ/ЛГ
Гипогонадотропная аменорея	↓	↓	В норме	Стресс, похудение
Неклассические фенотипические формы СПКЯ	В норме или ↓	↑ или в норме	В норме или ↑	Гиперандрогения, ИР, поликистозный фенотип яичников по УЗИ
Неклассические формы врожденной гиперплазии коры надпочечников	В норме	В норме или ↑	В норме	↑ 17-оксипрогестерона и прогестерона на 3–5 день МЦ, гиперандрогения
Гиперпролактинемия	↓ или в норме	↓ или в норме	В норме	↑ пролактина
Гипотиреоз	↓ или в норме	↓ или в норме	В норме	↑ ТТГ, ↓ Т4св, АТ ТПО
Гипертиреоз	↓ или в норме	↓ или в норме	В норме	↓ ТТГ, ↑ Т4св
Маточные формы аменореи	В норме	В норме	В норме	Данные УЗИ и гистероскопии о внутриматочной патологии
Синдром гиперторможения яичников после приема комбинированных гормональных контрацептивов	Существование такого состояния не доказано. Есть данные о том, что восстановление фертильности после приема комбинированных гормональных контрацептивов пропорционально времени их приема. При отсутствии восстановления менструаций в течение более чем 6 месяцев в любом случае следует искать причину этого явления, которой среди прочего может быть и ПНЯ [16].			

АМГ – антимюллеров гормон, ТТГ – тиреотропный гормон, Т4св – свободный тироксин, ИР – инсулинорезистентность, АТ ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе

* Для ПНЯ вследствие аутоиммунных причин характерны близкие к нормальным уровни АМГ и ингибина В, при УЗИ яичники нормальных или даже увеличенных размеров, фолликулярный аппарат хорошо визуализируется, представлен мелкими антральными фолликулами. Изолированные варианты аутоиммунной формы ПНЯ довольно редки, в большинстве случаев она сочетается с аутоиммунной патологией других органов – щитовидной железы, надпочечников [2, 13, 14].

** При ПНЯ при нечувствительности рецепторов к гонадотропинам АМГ также может быть в пределах возрастной нормы (в среднем снижен на 25% по сравнению с показателями здоровых женщин), фолликулярный аппарат визуализируется в 50% случаев, сильно повышены уровни ФСГ, при дефекте рецептора ЛГ – очень высокие уровни ЛГ [2, 13, 14].

Таблица 2. Обследования для подтверждения диагноза ПНЯ

Обследование	Показатели при ПНЯ
ФСГ	≥ 25 МЕ/мл в двух исследованиях с интервалом не менее 4-х недель [2]
E2	↓ [2]
АМГ, ингибин В	↓ в большинстве случаев, кроме аутоиммунных форм и резистентности к ФСГ/ЛГ Более ранние маркеры, чем ФСГ
Подсчет антральных фолликулов	↓ количества или афолликулярные яичники, кроме аутоиммунных форм и резистентности к ФСГ/ЛГ

Таблица 3. Обследования с доказанной информативностью для поиска причин ПНЯ [2]

Обследование	Цель и ожидаемые показатели при ПНЯ
Кариотипирование	Количественные и структурные аномалии X-хромосомы Моносомия X, Del Xp11, Del Xq13, транслокации Xq26-qter и Xq13.3–21.1
Гены	Поиск мутаций генов. Премутация FMR*, при наличии признаков наследственных синдромов – поиск аутосомных мутаций
Антитела	Диагностика аутоиммунных форм К 21-гидроксилазе при подозрении на аутоиммунную форму, АТ ТПО**

* Премутация FMR (синдром хрупкой X-хромосомы, синдром Мартина-Белла) – наследственное заболевание, которое характеризуется физическими, поведенческими и эмоциональными особенностями, трудностями в обучении, самая частая генетически детерминированная причина умственной отсталости.

Синдром развивается из-за изменений в гене FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1), находящемся в X-хромосоме, и как следствие – в одноименном белке головного мозга FMRP. Изменение в гене выражается в многократном повторении (более 200 раз) триплета CGG.

При числе повторов от 50 до 200 раз говорят о носительстве премутации, когда ген продолжает работать, умственная деятельность не страдает, но есть риск развития неврологических нарушений в возрасте 50 лет и повышение риска ПНЯ в 30–40 раз.

В поколениях премутация может переходить в полную мутацию и становиться причиной рождения детей с умственной отсталостью, особенно мужского пола.

Именно поэтому обследование на премутацию FMR1 является обязательным для женщин с ПНЯ, особенно при наличии репродуктивных планов [17, 18].

** Изолированные варианты аутоиммунной формы ПНЯ довольно редки, в большинстве случаев она сочетается с аутоиммунной патологией других органов – щитовидной железы, надпочечников, сахарным диабетом. Клинически оправданным считается исследование антител к ткани надпочечников и тиреопероксидазе, исследование антиовариальных антител нецелесообразно, так как они встречаются примерно у половины здоровых женщин [19].

ленной по существующим диагностическим критериям [2], а также понимание того, что в большинстве случаев потеря фолликулярного аппарата происходит постепенно, идет активный поиск возможности ранней диагностики и прогнозирования ПНЯ. Эта возможность может быть обеспечена маркерами овариального резерва АМГ и ингибином В, уровни которых начинают снижаться задолго до повышения уровня ФСГ и нарушений цикла [20].

Основным препятствием к тому, чтобы АМГ вошел в перечень диагностических критериев ПНЯ, является недостаток унифицированных данных по его возрастным популяционным нормам, а также отсутствие его значительного снижения при некоторых формах ПНЯ (аутоиммунной и резистентности к гонадотропинам) [20].

В настоящее время ведется активная работа нескольких исследовательских групп по прогнозированию ПНЯ и разработке диагностических критериев ее доклинических форм.

Уже сейчас в клинической практике используется понятие доклинического этапа развития ПНЯ и клинически выраженного. В свою очередь, они условно могут быть разделены на стадии:

- 🔴 **латентная:** маркеры овариального резерва снижены по сравнению с возрастной нормой для данной популяции, ФСГ в пределах возрастной нормы, цикл не нарушен, фертильность снижена;
- 🔴 **биохимическая:** маркеры овариального резерва снижены по сравнению с возрастной нормой для данной популяции, ФСГ в пределах возрастной нормы или незначительно повышен, эстрадиол в норме или незначительно снижен, при тщательном обследовании могут быть диагностированы нарушения цикла в форме недостаточности лютеиновой фазы, фертильность снижена;
- 🔴 **клиническая:** маркеры овариального резерва значительно снижены, ФСГ повышен, эстрадиол в норме или незначительно снижен, преобладание ановуляторных циклов, олигоменорея, фертильность снижена либо бесплодие.
- 🔴 **ПНЯ по диагностическим критериям ESHRE 2016:** ФСГ повышен до менопаузальных уровней, эстрадиол снижен, олигоменорея/аменорея, бесплодие [20, 21].

В плане выделения контингентов с повышенным риском ПНЯ полезной может быть информация о возрасте наступления менопаузы у матери. Так, исследование J.G. Bentzen (2012) показало, что у женщин, чьи матери вошли в менопаузу до 45 лет, скорость снижения АМГ в год была вдвое выше, чем у тех, у чьих матерей естественная менопауза наступила после 55 лет [22].

ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН С ПНЯ

Женщины с ПНЯ нуждаются в пожизненном наблюдении командой специалистов, включающей гинеколога, при необходимости – репродуктолога, генетика, эндокринолога, кардиолога, специалиста по остеопорозу, психолога, социального работника [2].

Ведение женщин с ПНЯ включает решение следующих задач:

- 🔴 устранение дефицита эстрогенов независимо от наличия симптомов их дефицита;

- 🔴 решение репродуктивных задач;
- 🔴 мониторинг и профилактика остеопороза;
- 🔴 мониторинг и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний;
- 🔴 устранение и профилактика мочеполювых симптомов, сексуальной дисфункции.

Заместительная гормональная терапия при ПНЯ

Сам по себе диагноз спонтанной ПНЯ вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов эстрогенодефицита является показанием для непрерывного применения заместительной эстроген-гестагенной терапии до возраста менопаузы, после чего необходимо пересмотреть дозу [2, 23–25].

Адекватная заместительная гормональная терапия (ЗГТ) является основной составляющей первичной профилактики остеопороза, сердечно-сосудистой патологии, мочеполювых симптомов [26–30].

Безопасность ЗГТ при ПНЯ

Несмотря на то, что на сегодняшний день мы имеем некоторый дефицит данных по вопросам безопасности различных видов ЗГТ у женщин с ПНЯ, данные о рисках ЗГТ, использовавшейся для лечения симптомов патологического климакса у женщин с естественной менопаузой, **нельзя экстраполировать** на женщин с ПНЯ.

Исследования последних лет достаточно убедительно показали отсутствие повышенного риска рака молочной железы на фоне приема ЗГТ женщинами с ПНЯ до возраста естественной менопаузы [31–33].

Выбор оптимального режима ЗГТ при ПНЯ

Вопрос наиболее оптимальных в отношении безопасности и эффективности форм, режимов дозирования и путей введения ЗГТ при ПНЯ все еще является предметом активного изучения.

В соответствии с рекомендациями ESHRE, 2016, и Европейского общества по менопаузе и андропаузе (European Menopause and Andropause Society, EMAS), 2010, пациенткам с ПНЯ могут быть рекомендованы различные виды циклической ЗГТ в зависимости от индивидуальных особенностей и предпочтений женщины [2].

Согласно данным исследований, 17-бета-эстрадиол является более предпочтительным вариантом для заместительной эстрогенной терапии при ПНЯ, чем этинилэстрадиол или конъюгированные эстрогены [29, 34].

Актуальной проблемой ЗГТ при ПНЯ является достижение физиологических доз эстрогенов. Комбинированные препараты, первично созданные для женщин с физиологической менопаузой, не всегда оптимально справляются с этой задачей: несмотря на снижение ФСГ, симптомы дефицита эстрогенов персистируют. Применение трансдермальных форм эстрогенов позволяет обеспечить более гибкий режим дозирования и обеспечить индивидуальные потребности женщины [29, 34].

К преимуществам трансдермальной формы эстрогенов, обеспечивающей высокую эффективность и приемлемость длительного применения, также относятся:

- быстро достигаемая устойчивая концентрация эстрадиола в крови (на 3-й день применения);
- концентрация, метаболизм и циркуляция (в том числе связь с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и альбумином) в организме введенного β -эстрадиола идентичны эндогенному эстрогену;
- отсутствие первичного прохождения через печень;
- сохранение физиологического соотношения $E_2/E_1 > 1$ [14].

Физиологические пременопаузальные уровни эстрогенов (100 пг/мл) могут быть достигнуты при применении 100 мкг трансдермального 17-бета-эстрадиола [35].

При выборе гестагенной составляющей ЗГТ для женщин с ПНЯ необходимо принимать во внимание не только ее протективный эффект на эндометрий, но и системные эффекты. Метаболиты биоидентичного микронизированного прогестерона оказывают физиологический анксиолитический и снотворный эффект путем взаимодействия с ГАМК рецепторами в центральной нервной системе [36].

ЗГТ у женщин с ПНЯ и сопутствующими заболеваниями или отягощенным анамнезом

🔴 **Мигрень** не является противопоказанием для ЗГТ у женщин с ПНЯ. По данным R.E. Nappi и соавторов (2001), трансдермальный путь введения эстрогенов является наиболее безопасным при мигренях с аурой [37].

🔴 **Артериальная гипертензия**

По данным W.B. White (2007), J.P. Langrish и соавторов (2009), трансдермальное применение эстрадиола является предпочтительным для женщин с гипертензией, которая сама по себе не является противопоказанием к ЗГТ [29, 38].

🔴 **Венозная тромбоземболия (ВТЭ) в анамнезе**

Перед началом ЗГТ женщины с ВТЭ в анамнезе или с тромбофилическими нарушениями должны быть проконсультированы гематологом [2]. Трансдермальный путь введения эстрогенов является предпочтительным для женщин с ПНЯ и повышенным риском ВТЭ [39].

🔴 **Ожирение**

Трансдермальный путь введения эстрогенов является предпочтительным для женщин с ПНЯ и ожирением или повышенной массой тела [40].

Мониторинг ЗГТ при ПНЯ

После начала ЗГТ женщинам с ПНЯ показан ежегодный осмотр. Специальные обследования нецелесообразны при отсутствии специфических жалоб или симптомов [2].

Решение репродуктивных задач

Несмотря на многообещающие результаты экспериментальных исследований, на сегодняшний день не существует вмешательств с доказанной эффективностью, позволяющих восстановить функцию яичников и фертильность при ПНЯ [2].

Единственным надежным путем реализации репродуктивной функции для женщин с ПНЯ на данный момент является донация ооцитов [2].

Интересно, что в 50% случаев при ПНЯ случаются спонтанные флюктуации уровней гонадотропинов с восстановлением функции яичников [41]. В 5–10% случаев наблюда-

ется спонтанное восстановление фертильности и даже беременность. Объяснения этого явления, как и возможности его прогнозировать, пока нет.

Профилактика остеопороза у женщин с ПНЯ

Связь ПНЯ с риском развития остеопороза доказана многочисленными исследованиями [4, 42–46], что подразумевает и повышенный риск переломов, хотя последний не был продемонстрирован исследованиями.

Важно, чтобы женщины с ПНЯ поддерживали здоровый образ жизни, включающий физическую активность, поддержание нормальной массы тела, отказ от курения [2].

В клинических рекомендациях ESHRE предлагается нижеописанная тактика профилактики и ведения остеопороза у женщин с ПНЯ.

Исследование минеральной плотности костной ткани показано всем женщинам с диагнозом ПНЯ, а особенно имеющим дополнительные факторы риска [30].

Если при первичном исследовании показатели плотности костной ткани находятся в пределах нормы и женщина получает адекватную заместительную терапию, как правило, нет необходимости в проведении повторных денситометрий (DEXA, DXA).

Если при первичном исследовании диагностирован остеопороз и начата адекватная заместительная терапия, DEXA следует повторять с интервалом в 5 лет. Прогрессирование остеопороза на фоне проводимой ЗГТ требует пересмотра доз последней, пересмотра факторов риска и консультации специалиста по остеопорозу [2].

Сбалансированное питание может обеспечить необходимое количество кальция и витамина Д, их саплементация – по показаниям (дефицит кальция или витамина Д) [47, 48].

В большинстве случаев ЗГТ способна обеспечить профилактику остеопороза и переломов у женщин с ПНЯ [30].

По данным открытого рандомизированного исследования, опубликованного в сентябре 2016 г., ЗГТ имеет преимущества над комбинированными гормональными контрацептивами в отношении увеличения плотности костной ткани у женщин с ПНЯ [49].

Результаты недавно опубликованного рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования V.B. Papat и др. показали, что использование 100 мкг трансдермального эстрадиола в комбинации с медроксипрогестерона ацетатом в дозе 20 мг/день в течение 12 дней в месяц 145 женщинами с ПНЯ способствовало восстановлению плотности костной ткани до нормальных показателей на протяжении 3-х лет [4].

Применение бисфосфонатов возможно по индивидуальным показаниям после консультации специалиста по остеопорозу [2].

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ПНЯ

Связь ПНЯ с риском развития сердечно-сосудистой патологии продемонстрирована в различных исследованиях.

Мета-анализ Т. Мука (2016) показал, что у женщин, вступивших в менопаузу до 45 лет, имели место более высокие риски ишемической болезни сердца, смертности от сер-

дечно-сосудистых заболеваний и общая смертность по сравнению с этими показателями у женщин, у которых менопауза наступила после 50 лет [50].

Мета-анализ J.E. Roeters van Lenner (2016) аналогичным образом показал, что у женщин с ПНЯ повышен риск развития ишемической болезни сердца и смерти от нее (относительный риск (ОР) 1,69; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,29–2,21), а также риск общей сердечно-сосудистой заболеваемости (ОР 1,61; 95% ДИ 1,22–2,12). Связь с риском инсульта в этом анализе не обнаружена [51].

По сравнению со здоровыми женщинами соответствующего возраста у женщин с ПНЯ было обнаружено изменение функции эндотелия – ранний признак атеросклероза. Примечательно, что ЗГТ в течение 6 месяцев способствовала существенному улучшению показателей функции эндотелия [5].

Основными путями снижения сердечно-сосудистых рисков у женщин с ПНЯ являются: своевременное начало адекватной ЗГТ, модификация образа жизни (физическая активность, нормальный вес, отказ от курения), контроль артериального давления и липидных фракций.

В открытом рандомизированном перекрестном исследовании J.P. Langrish и коллеги сравнивали эффекты комбинации трансдермального эстрадиола и микронизированного прогестерона с комбинацией этинилэстрадиола с норэтистероном. Оба варианта приводили к снижению ФСГ и купированию симптомов, но комбинация трансдермального эстрадиола и микронизированного прогестерона оказывала также положительное влияние на артериальное давление, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и функцию почек [29].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Albright, F., Smith, P., Fraser, R. "A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature." *Am J Med Sci* 204 (1942): 625–648.
- Webber, L., et al. "ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency." *Human Reproduction* 31.5 (2016): 926–37.
- Pellegrini, V.A. "Ovarian Insufficiency." Available from: [http://emedicine.medscape.com/article/271046-overview], last accessed Apr 12, 2017.
- Popat, V.B., Calis, K.A., Kalantaridou, S.N., 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* 99 (2014): 3418–26.
- Shuster, L.T., et al. "Premature menopause or early menopause: long-term health consequences." *Maturitas* 65.2 (2010): 161–6.
- Knauff, E.A., Westerveld, H.E., Goverde, A.J., et al. "Lipid profile of women with premature ovarian failure." *Menopause* 15 (2008): 919–23.
- Shstighi, R., Esteghamati, A., Nakhjavani, M. "Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women." *Maturitas* 65 (2010): 262–6.
- Rocca, W.A., Grossardt, B.R., Miller, V.M., et al. "Premature menopause or early menopause and risk of ischaemic stroke." *Menopause* 19 (2012): 272–7.
- Rocca, W.A., Bower, J.H., Maraganore, D.M., et al. "Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause." *Neurology* 70 (2009): 200–9.
- Soni, M., Hogervorst, E. "Premature ovarian insufficiency and neurological function." *Minerva Endocrinol* 39 (2014): 189–99.
- Wallace, W., Hamish, B., et al. "Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation." *The Lancet Oncology* 15.10 (2014): 1129–36.
- Anderson, R.A., et al. "Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults." *The Lancet Diabetes & endocrinology* 3.7 (2015): 556–67.
- Vujovic, S., et al. "Premature ovarian insufficiency: current point of view." *Maturitas* 81.1 (2015): 108.
- Maclaran, K., Panay, N. "Current concepts in premature ovarian insufficiency." *Women's Health* 11.2 (2015): 169–82.
- Maclaran K, Panay N. Presentation and management of POF: findings from the West London POF database. Presented at: 15th World Congress of Gynecological Endocrinology. Florence, Italy, 7–10 March 2012.
- Barnhart, K.T., Schreiber, C.A. "Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives." *Fertility and Sterility* 91.3 (2009): 659–63.
- Hipp, H.S., et al. "Reproductive and gynecologic care of women with fragile X primary ovarian insufficiency (FXPOI)." *Menopause* 23.9 (2016): 993–9.
- Sherman, S.L. "Premature ovarian failure in the fragile X syndrome." *American journal of medical genetics* 97.3 (2000): 189–94.
- Silva, C.A., et al. "Autoimmune primary ovarian insufficiency." *Autoimmunity reviews* 13.4 (2014): 427–30.
- Dewailly, D., et al. "The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women." *Human reproduction update* 20.3 (2014): 370–85.
- Pellegrini, V.A. "Ovarian Insufficiency." Available from: [http://emedicine.medscape.com/article/271046-overview#a5], last accessed Apr 12, 2017.
- Bentzen, J.G., et al. "Maternal menopause as a predictor of anti-Müllerian hormone level and antral follicle count in daughters during reproductive age." *Human reproduction* (2012): des356.
- Piccioni, P., Scirpa, P., D'Emilio, I., et al. "Hormonal replacement therapy after stem cell transplantation." *Maturitas* 49 (2004): 327–33.
- Madalinska, J.B., van Beurden, M., Bleiker, E.M., et al. "The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy." *J Clin Oncol* 24 (2006): 3576–82.
- Absolom, K., Eiser, C., Turner, L., et al. "Ovarian failure following cancer treatment: current management and quality of life." *Hum Reprod* 23 (2008): 2506–12.
- Kalantaridou, S.N., Naka, K.K., Papanicolaou, E., et al. "Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy." *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004): 3907–13.
- Lokkegaard, E., Jovanovic, Z., Heitmann, B.L., et al. "The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy." *Maturitas* 53 (2006): 226–33.
- Ostberg, J.E., Story, C., Donald, A.E., et al. "A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism." *Clin Endocrinol* 66 (2007): 557–64.

29. Langrish, J.P., Mills, N.L., Bath, L.E., et al. "Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure." *Hypertension* 53 (2009): 805–11.
30. Kanis, J.A., McCloskey, E.V., Johansson, H., et al. "Scientific Advisory Board of the European Society for C, Economic Aspects of O, Osteoarthritis, the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis F. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women." *Osteoporos Int* 24 (2013): 23–57.
31. Benetti-Pinto, C.L., Soares, P.M., Magna, L.A., et al. "Breast density in women with premature ovarian failure using hormone therapy." *Gynecol Endocrinol* 24 (2008): 40–3.
32. Soares, P.M., Cabello, C., Magna, L.A., et al. "Breast density in women with premature ovarian failure or postmenopausal women using hormone therapy: analytical cross-sectional study." *Sao Paulo Med J* 128 (2010): 211–4.
33. Wu, X., Cai, H., Kallianpur, A., et al. "Impact of Premature Ovarian Failure on Mortality and Morbidity among Chinese Women." *PLoS One* 9 (2014): e89597.
34. Crofton, P.M., Evans, N., Bath, L.E., et al. "Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover." *Clin Endocrinol* 73 (2010): 707–14.
35. Papat, V.B., Vanderhoof, V.H., Calis, K.A., et al. "Normalization of serum luteinizing hormone levels in women with 46, XX spontaneous primary ovarian insufficiency." *Fertil Steril* 89 (2008): 429–33.
36. Bitran, D., Shiekh, M., McLeod, M. "Anxiolytic effect of progesterone is mediated by the neurosteroid allopregnanolone at brain GABA_A receptors." *Journal of neuroendocrinology* 7.3 (1995): 171–7.
37. Nappi, R.E., Cagnacci, A., Granella, F., et al. "Course of primary headaches during hormone replacement therapy." *Maturitas* 38 (2001): 157–63.
38. White, W.B. "Drospirenone with 17beta-estradiol in the postmenopausal woman with hypertension." *Climacteric* 10 Suppl 1 (2007): 25–31.
39. Canonico, M., Plu-Bureau, G., Lowe, G.D., Scarabin, P.Y. "Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis." *Br Med J* 336 (2008): 1227–31.
40. Canonico, M., Oger, E., Conard, J., et al. "Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study." *J Thromb Haemost* 4 (2006): 1259–65.
41. Nelson, L.M., Covington, S.N., Rebar, R.W. "An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause." *Fertil Steril* 83 (2005): 1327–32.
42. Castaneda, S., Carmona, L., Carvajal, I., et al. "Reduction of bone mass in women after bone marrow transplantation." *Calcif Tissue Int* 60 (1997): 343–7.
43. Bakalov, V.K., Axelrod, L., Baron, J., et al. "Selective reduction in cortical bone mineral density in Turner syndrome independent of ovarian hormone deficiency." *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003): 5717–22.
44. Han, T.S., Goswami, D., Trikudanathan, S., et al. "Comparison of bone mineral density and body proportions between women with complete androgen insensitivity syndrome and women with gonadal dysgenesis." *Eur J Endocrinol* 159 (2008): 179–85.
45. Bachelot, A., Rouxel, A., Massin, N., et al. "Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure." *Eur J Endocrinol* 161 (2009): 179–87.
46. Frieriks, K., Timmermans, J., Beerendonk, C.C., et al. "Standardized multidisciplinary evaluation significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* 96 (2011): E1517–26.
47. Bours, S.P., van Geel, T.A., Geusens, P.P., et al. "Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture." *J Clin Endocrinol Metab* 96 (2011): 1360–7.
48. Challooms, D., Cobbold, C., Dimitrakakis, G. "Effects of calcium intake on the cardiovascular system in postmenopausal women." *Atherosclerosis* 231 (2013): 1–7.
49. Cartwright, B., et al. "Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101.9 (2016): 3497–505.
50. 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).
51. Roeters van Lennepe, J.E., et al. "Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis." *European journal of preventive cardiology* 23.2 (2016): 178–86.
52. Pacello, P.C., Yela, D.A., Rabelo, S., et al. "Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health." *Climacteric* 17 (2014): 342–7. □

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ: СИНДРОМ ИЛИ ДИАГНОЗ

Клінічна лекція

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-корреспондент НАМН України, зам. директора по науковій роботі, зав. відділенням ендокринної гінекології ГУ «ІПАГ НАМН України»

Н.В. Косей, д. мед. н., гл. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Т.Н. Тутченко, к. мед. н., науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

В статті представлені сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та менеджмент преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) – гетерогенного по етіології та патогенезу синдрому, який оказує значительное негативное влияние не только на репродуктивную сферу, но и на качество жизни, общую заболеваемость и смертность женщин.

Сьогодні іменний термін ПНЯ (premature ovarian insufficiency) використовується провідними професійними товариствами США і Європи та є рекомендованим до використання в клінічній практиці. В клінічних рекомендаціях 2016 року Європейське товариство репродуктології та ембріології людини дає наступне визначення ПНЯ – клінічний синдром, основним проявом якого є припинення функції яєчників в віці до 40 років, для якого є характерним порушення менструальної функції, підвищення рівня гонадотропнів і зниження концентрації естрадіолу.

Учитывая уже хорошо сформированную в развитых странах тенденцию к поздней реализации репродуктивной функции, более высокая частота ПНЯ в группе женщин позднего репродуктивного возраста является актуальной проблемой современной репродуктології.

Клінічна значимість ПНЯ виходить за рамки гінекології: продовжувальна гіпоестрогенія супроводжується зниженням щільності кісткової тканини, захворювання також негативно впливає на частоту серцево-судинних та неврологічних захворювань, когнітивну функцію, полову життя і соціальну реалізацію жінок.

Заместительная гормональная терапия является обязательной и важнейшей составляющей коррекции симптомов и профилактики долгосрочных последствий дефицита эстрогенов. С учетом этого в статье подробно рассмотрены эффекты и вопросы безопасности применения различных доступных на сегодня видов и путей заместительной гормональной терапии для устранения симптомов дефицита эстрогенов и профилактики его последствий у женщин с ПНЯ и различными сопутствующими состояниями. Фармакологические эффекты натуральных трансдермальных эстрогенов и микронизированного прогестерона позволяют рассматривать эту комбинацию как наиболее оптимальный вариант заместительной гормональной терапии для женщин с ПНЯ благодаря гибкому режиму дозирования, что позволяет обеспечивать индивидуальные потребности в компенсации дефицита эстрогенов.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, дефицит эстрогенов, микронизированный прогестерон, заместительная гормональная терапия.

ПЕРЕДЧАСНА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯИЧНИКІВ: СИНДРОМ АБО ДІАГНОЗ

Клінічна лекція

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-корреспондент НАМН України, заст. директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

Н.В. Косей, д. мед. н., гол. науч. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

Т.М. Тутченко, к. мед. н., науч. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

В статті представлені сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та менеджмент передчасної недостатності яєчників (ПНЯ) – гетерогенного по етіології та патогенезу синдрому, який справляє значний негативний вплив не тільки на репродуктивну сферу, а й на якість життя, загальну захворюваність та смертність жінок.

Сьогодні саме термін ПНЯ (premature ovarian insufficiency) використовується провідними професійними товариствами США і Європи та є рекомендованим до використання в клінічній практиці. В клінічних рекомендаціях 2016 року Європейське товариство репродуктології та ембріології людини дає наступне визначення ПНЯ – клінічний синдром, основним проявом якого є припинення функції яєчників у віці до 40 років, для якого є характерним порушення менструальної функції, підвищення рівня гонадотропнів і зниження концентрації естрадіолу.

Враховуючи вже добре сформовану в розвинених країнах тенденцію до пізньої реалізації репродуктивної функції, вища частота ПНЯ в групі жінок пізнього репродуктивного віку є актуальною проблемою сучасної репродуктології.

Клінічна значущість ПНЯ сягає за межі гінекології: тривала гіпоестрогенія супроводжується зниженням щільності кісткової тканини, захворювання також негативно впливає на частоту серцево-судинних та неврологічних хвороб, когнітивну функцію, ставе життя та соціальну реалізацію жінок.

Замісна гормональна терапія є обов'язковою та найважливішою складовою корекції симптомів та профілактики довгострокових наслідків дефіциту естрогенів. Зважаючи на це, в статті детально розглянуті ефекти та питання безпеки застосування різних доступних на сьогодні видів та шляхів замісної гормональної терапії для усунення симптомів дефіциту естрогенів та профілактики його наслідків у жінок із ПНЯ та різними супутніми станами. Фармакологічні ефекти натуральних трансдермальних естрогенів та микронізованого прогестерону дозволяють розглядати цю комбінацію як найбільш оптимальний варіант замісної гормональної терапії для жінок із ПНЯ завдяки гнучкому режиму дозування, що дозволяє забезпечувати індивідуальні потреби в компенсації дефіциту естрогенів.

Ключові слова: передчасна недостатність яєчників, дефіцит естрогенів, микронізований прогестерон, замісна гормональна терапія.

PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY: A SYNDROME OR DIAGNOSIS

Clinical lecture

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, chief of the Endocrine Gynecology Department, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

N.V. Kosei, MD, chief researcher at the Endocrine Gynecology Department, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

T.M. Tutchenko, PhD, researcher of the Endocrine Gynecology Department, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

The article presents modern views on the etiology, pathogenesis, diagnosis and management of premature ovarian insufficiency (POI) – syndrome which is heterogeneous in the etiology and pathogenesis and has a significant negative impact not only on the reproductive sphere, but also on the quality of life, the overall morbidity and mortality of women.

The term "premature ovarian insufficiency" is used today by leading professional societies in the US and Europe and is recommended for use in clinical practice. In the clinical recommendations of 2016, the European Society for Human Reproduction and Embryology provides the following definition of the POI – the clinical syndrome whose main manifestation is the cessation of ovarian function before the age of 40, which is characterized by a disruption of menstrual function, an increase in gonadotropins and a decrease in the concentration of estradiol.

Given the already well-formed trend in developed countries for the late realization of reproductive function, a higher frequency of POI in a group of women of late reproductive age is an actual problem of modern reproductive technology. The clinical significance of the POI goes beyond gynecology: prolonged hypoestrogenia is accompanied by a decrease in bone density, the disease also has negatively affects the incidence of cardiovascular and neurological diseases, cognitive function, sex life and the social realization of women.

Hormone replacement therapy is an obligatory and essential component of correction of symptoms and prevention of long-term consequences of estrogen deficiency. With this in mind, the article discusses in detail the effects and safety issues of the application of various types and ways of hormone replacement therapy available today for the elimination of symptoms of estrogen deficiency and the prevention of its consequences in women with POI and various concomitant conditions. The pharmacological effects of natural transdermal estrogens and micronized progesterone make it possible to treat this combination as the most optimal variant of hormone replacement therapy for women with POI due to the flexible dosage regimen that allows to provide individual needs for compensation of estrogen deficiency.

Keywords: premature ovarian insufficiency, estrogen deficiency, micronized progesterone, hormone replacement therapy.