



Преждевременная недостаточность яичников: последствия для здоровья и стратегии заместительной гормональной терапии

В.Г. Аверкова ✉, А.Е. Донников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ современных взглядов на патогенез осложнений и отдаленных последствий дефицита половых гормонов среди пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), а также возможностей и стратегий заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для их лечения и профилактики.

Основные положения. Последствиями дефицита половых гормонов при ПНЯ являются не только краткосрочные клинические проявления, схожие с климактерическими, но и отдаленные негативные исходы для общего здоровья и жизни. ЗГТ обладает терапевтическим и профилактическим потенциалом в отношении всех клинических аспектов ПНЯ. Однако выработанные в настоящее время стандартные терапевтические стратегии не всегда позволяют полностью купировать симптомы ПНЯ и обеспечить надежную профилактику осложнений.

Заключение. Выбор адекватных доз и состава ЗГТ, наряду с междисциплинарным подходом в лечении ПНЯ, позволят нивелировать связанные с ней риски и обеспечить высокое качество жизни пациенток.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, заместительная гормональная терапия, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, генитоуринарный менопаузальный синдром.

Для цитирования: Аверкова В.Г., Донников А.Е. Преждевременная недостаточность яичников: последствия для здоровья и стратегии заместительной гормональной терапии. Доктор.Ру. 2023;22(5):49–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-49-53

Premature Ovarian Insufficiency: Long-Term Health Consequences and Hormone Replacement Therapy Strategies

V.G. Averkova ✉, A.E. Donnikov

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Aim: analysis of modern views on the pathogenesis of complications and long-term consequences of sex hormone deficiency among patients with premature ovarian insufficiency (POI), as well as the possibilities and strategies of hormone replacement therapy (HRT) for their treatment and prevention.

Key Points. The consequences of a sex hormones deficiency in women with POI are not only short-term clinical manifestations similar to menopause, but also long-term negative outcomes for general health and life. HRT has therapeutic and prophylactic potential for all clinical aspects of the disease. However, the currently developed standard therapeutic strategies do not always allow to completely stop the symptoms of POI and ensure reliable prevention of complications in the future.

Conclusion. The choice of adequate doses and composition of HRT, along with an interdisciplinary approach to the treatment of this pathology, will make it possible to level the associated risks and ensure a high quality of life for patients.

Keywords: premature ovarian insufficiency, hormone replacement therapy, cardiovascular diseases, osteoporosis, genitourinary menopausal syndrome.

For citation: Averkova V.G., Donnikov A.E. Premature ovarian insufficiency: long-term health consequences and hormone replacement therapy strategies. Doctor.Ru. 2023;22(5):49–53. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-49-53

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — это синдром, формирующийся у женщин до 40 лет, который включает в себя олиго/аменорею при регулярном менструальном цикле в прошлом, уровень фолликулостимулирующего гормона выше 25 МЕ/л и наличие менопаузальных симптомов [1]. Дефицит половых гормонов, развивающийся у женщин молодого возраста, напрямую связан с негативными проявлениями и отдаленными последствиями для их здоровья.

Объединенные одним патофизиологическим механизмом вазомоторные симптомы (приливы жара, потливость,

ознобы), вульвовагинальная атрофия, сексуальные и психоэмоциональные расстройства, когнитивные и метаболические нарушения, а также снижение минеральной плотности кости (МПК) определяют необходимость назначения длительной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) данной категории пациенток [1, 2].

Данный описательный обзор касается современных взглядов на патогенез осложнений и отдаленных последствий дефицита половых гормонов среди пациенток с ПНЯ, а также возможностей и стратегий ЗГТ для их лечения и профилактики.



✉ Аверкова Виктория Геннадьевна / Averkova, V.G. — E-mail: buch1202@mail.ru

БЕСПЛОДИЕ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ

Бесплодие — одно из самых серьезных и травмирующих последствий ПНЯ [2]. Согласно данным литературы, единичные овуляторные циклы могут встречаться у женщин с ПНЯ с частотой до 25%, и от 5% до 10% пациенток могут забеременеть и в последующем родить ребенка [3]. Большинство случаев спонтанных беременностей при этом регистрируются в течение 1 года после постановки диагноза [4].

Бесплодие при ПНЯ обусловлено генетическими, токсическими, аутоиммунными и другими факторами. Для ПНЯ характерны редукция количества примордиальных фолликулов на разных этапах развития девочки, повышенный темп истощения фолликулярного пула, неспособность фолликулов к созреванию, а также преждевременная их лютеинизация. Единой конечной точкой для этих событий является снижение количества и качества ооцитов в яичниках [5].

ЗГТ, используемая для лечения симптомов дефицита половых гормонов, способна повлиять на ряд параметров, связанных с качеством ооцитов и, в теории, улучшить их овуляторный потенциал за счет снижения уровня гонадотропинов. Подавление уровня лютеинизирующего гормона может препятствовать преждевременной лютеинизации фолликулов, а снижение уровня фолликулостимулирующего гормона — улучшать чувствительность собственных рецепторов гранулезных клеток. Вместе с тем рандомизированные клинические испытания, оценивающие эти эффекты ЗГТ, не дают результатов достоверно лучших показателей овуляции, увеличивающихся случаев беременности и живорождения в когорте женщин с ПНЯ [6].

Европейское общество по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) заявило, что нет доказанных способов улучшить параметры оставшегося овариального резерва у пациенток с ПНЯ, и большинству из них рекомендуется вступить в программу вспомогательных репродуктивных технологий с использованием донорских яйцеклеток [1, 6].

Такие методики, как внутрияичниковое введение богатой тромбоцитами плазмы, аутологичная трансплантация стволовых клеток, активация фолликулярного роста по технологии In Vitro Activation, хотя и имеют некоторые успехи, пока остаются экспериментальными [7–9]. Тем не менее масштаб текущих исследований и их результаты подают большие надежды как для пациентов, так и для клиницистов. В ожидании эффективного средства решения проблемы репродукции для женщин с ПНЯ назначение адекватных доз и своевременное начало ЗГТ в настоящее время должны быть приоритетными, в том числе на этапе подготовки к реализации репродуктивной функции.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Многочисленные исследования продемонстрировали связь между увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и менопаузой. Повышение базального уровня фолликулостимулирующего гормона выше 7 МЕ/л уже связано с неблагоприятным изменением маркеров сердечно-сосудистого риска [10]. Менопауза включена в Фрамингемскую шкалу оценки сердечно-сосудистых рисков у женщин, разработанную на основании обширного эпидемиологического исследования, проводившегося в США в течение 12 лет [11].

Показатели сердечно-сосудистого риска отличаются среди женщин с ПНЯ (а также ранней менопаузой) и естественной менопаузой. Это подтверждается результатами метаанализа

2016 г., где было показано, что женщины с менопаузой, наступившей до 45 лет, имеют более высокие риски ишемической болезни сердца (ИБС), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности в сравнении с теми женщинами, менопауза которых приходилась на возраст 50 лет и старше [12]. А. Podfigurna и соавт. заключили, что риски смерти от ИБС среди пациенток с ПНЯ увеличены примерно на 80% по сравнению с теми, у кого менопауза наступила в 49–55 лет [13]. Риск сердечной недостаточности, как было показано, увеличивается на 66% у женщин с менопаузой, наступившей до 45 лет [14].

По данным крупнейшего исследования, где анализировались данные более чем 300 тыс. участниц, риск сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС или инсульта) был выше в группе с ПНЯ по сравнению с группой с естественной менопаузой (возраст 50–51 год) (ОР 1,55; 95% ДИ 1,38–1,73; $p < 0,0001$). Прослеживалась почти линейная зависимость сердечно-сосудистого риска от возраста наступления менопаузы: каждый год более раннего наступления менопаузы был связан с повышением риска ССЗ на 3% [14].

Известно, что метаболические нарушения (в частности, висцеральное ожирение) являются одним из факторов риска ССЗ. Дефицит эстрогенов у пациенток с ПНЯ ассоциирован с развитием висцерального ожирения, жирового гепатоза, инсулинорезистентности и повышением риска развития сахарного диабета 2 типа [15].

Исследований по сравнению эффектов различных схем и дозировок ЗГТ и их влияния на сердечно-сосудистые риски и метаболическое здоровье у женщин с ПНЯ немного. В одном из таких исследований было показано, что стратегии физиологической замены половых гормонов (трансдермальный эстрадиол 50 мкг/сут с постепенным повышением дозы до 150 мкг/сут и вагинальный прогестерон в циклическом режиме) превосходят стандартные схемы терапии комбинированными оральными контрацептивами (пероральный препарат, содержащий этинилэстрадиол и норэтистерон) в отношении снижения систолического и диастолического артериального давления, улучшения функции почек и снижения активности ренин-ангиотензиновой системы в течение 12 мес наблюдения [16].

Существенное значение для эффектов ЗГТ на сердечно-сосудистую систему имеют доза, состав и пути введения компонентов препарата. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что назначение ЗГТ молодым женщинам с ПНЯ в дозировках, превышающих стандартные, может быть оправданным, поскольку эффект эстрогена на параметры сердечно-сосудистого здоровья является дозозависимым [16, 17].

Гестаген в составе ЗГТ может как потенцировать защитные свойства эстрогенов (например, микронизированный прогестерон, имеющий вазодилатирующий эффект), так и почти полностью нивелировать их (например, медроксипрогестерон, обладающий вазоконстрикторными эффектами и неблагоприятным воздействием на уровни липидов в крови) [18]. Что касается пути доставки лекарственного вещества, то трансдермальные формы эстрогенов имеют больше преимуществ для терапии женщин с ПНЯ ввиду их минимального протромботического эффекта [2]. Время начала ЗГТ после прекращения менструации может иметь решающее значение, поскольку положительные эффекты эстрогенов на сосудистую стенку реализуются в отсутствие атеросклероза или при наличии его начальных проявлений [19].

Учитывая кардиопротективные возможности ЗГТ, можно предположить, что данная терапия у женщин с ПНЯ могла бы

служить первичной профилактикой ССЗ [20]. Однако в настоящее время недостаточно данных, позволяющих рекомендовать ЗГТ с единственной целью предотвратить ССЗ. Вместе с тем раннее начало ЗГТ в «физиологических» дозах, а также модификация образа жизни, отказ от вредных привычек, контроль артериального давления, уровня гликемии и липидного профиля могут играть первостепенную роль для долгосрочного сердечно-сосудистого здоровья у пациенток с ПНЯ [21].

СНИЖЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ

ПНЯ была признана вторым по важности заболеванием, последствиями которого является повышенный риск развития остеопороза и переломов [22]. Распространённость остеопороза среди женщин с ПНЯ, по разным данным, варьирует от 8 до 27% [23, 24]. В работе V.V. Popat и соавт. продемонстрировано, что женщины с ПНЯ имеют значимо более низкие средние значения МПК, чем здоровые сверстницы с регулярными менструациями (0,94 (0,12) против 1,00 (0,10) г/см²; $p = 0,01$) [25]. Результаты национального проспективного когортного исследования в Австралии показали, что по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступила своевременно, женщины с ПНЯ имели значительно более низкую МПК и более высокие риски остеопороза (ОШ 2,54; 95% ДИ 1,63–3,96) [24].

Механизмы развития остеопороза при ПНЯ включают повышенную резорбцию костной ткани, связанную с дефицитом эстрогенов, недостаточное накопление пиковой костной массы при раннем дебюте заболевания, низкий индекс массы тела, а также различные сопутствующие состояния [2, 26]. Дополнительным фактором снижения МПК при ПНЯ считают задержку в постановке диагноза, с которой сталкиваются до 50% пациенток [6].

Мощное влияние эстрогенов (наряду с андрогенами) на метаболизм костной ткани (регуляция выработки факторов роста, образование и апоптоз остеобластов и остеокластов, влияние на продолжительность жизни остецитов, эпифизарное закрытие кости и пр. [27]) обуславливает положительный потенциал ЗГТ в отношении коррекции недостатка костной массы. Систематические обзоры работ, посвященных изучению эффектов ЗГТ на МПК, показали поддержание и в некоторых случаях прирост костной ткани у женщин, принимавших ЗГТ, в сравнении с группой плацебо [28, 29]. Однако различная этиология ПНЯ и виды ЗГТ в проанализированных исследованиях не позволяют сформировать единые рекомендации на основании полученных результатов.

Руководящие документы мировых научных сообществ выражают единое мнение относительно целесообразности раннего старта и длительной (до возраста естественной менопаузы) ЗГТ при ПНЯ [2]. Тем временем среди ученых еще не достигнут консенсус по вопросам оптимальной дозы ЗГТ для поддержания здоровья костной системы. В этом контексте интересными являются результаты исследования, в котором у пациенток с синдромом Тернера не снижалась частота остеопоротических переломов, несмотря на длительную замену половых гормонов со стандартными дозировками в сравнении с контрольной группой [30]. В другом долгосрочном исследовании с оценкой МПК каждые 2 года наблюдения у пациенток с ПНЯ, принимающих ЗГТ, были получены схожие данные. В течение 8 лет на фоне ЗГТ у этих женщин стабильно сохранялось значение МПК, зарегистрированное в начале исследования, а также не было снижения доли женщин, у которых по данным обследования выявлялись остеопения или остеопороз [31]. Следует отме-

тить, что участницы принимали различные дозы эстрогенов в составе ЗГТ. Часть женщин использовали низкие дозы эстрогенов (1 мг 17 β-эстрадиола), а часть — стандартные дозы (2 мг 17β-эстрадиола или 0,625 мг конъюгированных лошадиных эстрогенов в сутки + прогестины в циклическом режиме), что является важным ограничением данного исследования. Авторы делают выводы о необходимости пересмотра терапевтических подходов с возможностью увеличения дозы ЗГТ для сохранения здоровья костей и профилактики переломов у пациенток с ПНЯ.

Сходные мнения о целесообразности назначения более высоких доз ЗГТ, чем женщинам в постменопаузе, при анализе литературы встречаются все чаще. Активно обсуждается и возможность терапии препаратами андрогенов [32, 33], однако отсутствие четких референсных значений для определения андрогенного профиля у женщин, небольшое количество пациенток с ПНЯ в популяции делают затруднительным проведение подобных исследований [34].

ПСИХОСЕКСУАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ГЕНИТОУРИНАРНЫЙ МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

ПНЯ — это диагноз, который существенным образом отражается на психосексуальном здоровье [2]. Дефицит эстрогенов в молодом возрасте приводит к нарушению центральных и периферических компонентов сексуальной реакции, гипоактивному расстройству сексуального желания, а также развитию вульвовагинальной атрофии/генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) [35]. Более низкий, чем у здоровых сверстниц, уровень андрогенов, хотя и не является самостоятельной причиной сексуальной дисфункции, однако усугубляет такие симптомы, как слабое сексуальное возбуждение, уменьшение количества естественной вагинальной смазки и диспареуния у пациенток с ПНЯ [36]. У женщины с ПНЯ в 2,8 раза выше риски сексуальной дисфункции (любых ее проявлений), чем у женщин с сохраненным ритмом менструации [37].

Сексуальная дисфункция является одной из важнейших причин психозмоциональных нарушений у женщин с ПНЯ. После постановки диагноза у пациенток данной группы также наблюдаются высокая частота депрессии, низкий уровень удовлетворённости жизни, формируется низкая самооценка и неуверенность в себе [38, 39].

Показатели психического благополучия, эмоционального состояния и жизненной активности у женщин с ПНЯ ниже, чем у женщин с естественной менопаузой [40]. В исследовании качества жизни пациенток с ПНЯ, проведённом на базе НМИЦ АГП им В.И. Кулакова, пациентки основной группы имели в 1,6 раза (на 37%) более низкие оценки по шкале «Жизненная активность», в 1,4 раза (на 30%) более низкие оценки по шкале «Функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», и в 1,3 раза (23%) более низкие оценки по шкале оценки психического здоровья, чем у здоровых сверстниц из группы контроля [41]. Следует подчеркнуть, что данные результаты у женщин с ПНЯ были зарегистрированы, несмотря на принимаемую ими ЗГТ.

ГУМС, проявлениями которого являются сухость, зуд, жжение во влагалище, диспареуния, нарушения мочеиспускания, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей и ряд других симптомов, развивается у женщин с ПНЯ на фоне дефицита половых гормонов [42].

Симптомы ГУМС и сексуальных нарушений входят в показания к назначению ЗГТ женщинам с естественной менопаузой,

при этом с преимущественным использованием локальных форм [1, 43]. Женщинам с ПНЯ, столкнувшимся с дефицитом половых гормонов еще в молодом возрасте и имеющим повышенные риски отдаленных негативных последствий, вероятно, целесообразно рассматривать системную ЗГТ как терапию первой линии с возможностью добавления к ней местных гормональных и негормональных препаратов.

C.L. Bonetti-Pinto и соавт. показали, что стандартная ЗГТ (2 мг 17 β -эстрадиола или 0,625 мг конъюгированных эстрогенов + прогестины в циклическом режиме) у женщин с ПНЯ достаточна для восстановления и дальнейшего поддержания нормального состояния клеток эпителия, микрофлоры и кислотности влагалища. Однако значение индекса вагинального здоровья было выше в контрольной группе здоровых женщин, что, возможно, свидетельствует о недостаточно адекватной дозе ЗГТ для молодых женщин с ПНЯ [44].

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Связь между длительным гипоестрогенным состоянием и когнитивными нарушениями была впервые описана W.A. Rocca и соавт. на основании проведенного ими исследования процессов старения после овариоэктомии [45]. Проанализировав данные более чем 3000 участниц, ученые выявили, что женщины, перенесшие овариоэктомию до среднего возраста естественной менопаузы, имели более высокие риски

когнитивных нарушений и деменции по сравнению с контрольной группой (ОР 1,46; 95% ДИ 1,13–1,90; $p < 0,0001$). Последующие исследования подтвердили данные выводы: более ранний возраст менопаузы был связан со снижением познавательной способности ($p = 0,0007$), эпизодической и семантической памяти ($p = 0,0003$; $p = 0,002$) и повышением риска развития болезни Альцгеймера ($p = 0,038$) [46]. По мнению исследователей, своевременный старт ЗГТ благоприятно влияет на когнитивное здоровье пациенток с ПНЯ и обладает профилактическим потенциалом в отношении болезни Альцгеймера [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая разнообразие симптомов, многофакторность заболевания и повышенные риски негативных отдаленных последствий, женщинам с ПНЯ необходим междисциплинарный подход в лечении и профилактике осложнений, связанных с дефицитом эстрогенов. Новые стратегии в ведении данных пациенток могут включать стратифицированное назначение ЗГТ с выбором адекватных состава и дозы терапии, возможность назначения андрогенов и динамическое наблюдение различными специалистами (гинекологами, эндокринологами, терапевтами, кардиологами). Необходимо уделить особое внимание разработке индивидуальных и в то же время интегрированных подходов в лечении данной нозологии.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аверкова В.Г. — сбор и обработка материала, написание текста; Донников А.Е. — концепция, разработка дизайна статьи, анализ научного материала, редактирование, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Averkova, V.G. — collection and processing of material, writing the text; Donnikov, A.E. — concept, article design development, analysis of scientific material, editing, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и написании статьи.
The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Об авторах / About the authors

Аверкова Виктория Геннадьевна / Averkova, V.G. — аспирант отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8325-5327. <https://orcid.org/0000-0002-8584-5517>. E-mail: buch1202@mail.ru

Донников Андрей Евгеньевич / Donnikov, A.E. — к. м. н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7643-4006. <https://orcid.org/0000-0003-3504-2406>. E-mail: donnikov@dna-technology.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L., Davies M. et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum. Reprod.* 2016;31(5):926–937. DOI: 10.1093/humrep/dew027
2. Panay N., Anderson R.A., Nappi R.E. et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* 2020;23(5):426–446. DOI: 10.1080/13697137.2020.1804547
3. Torrealday S., Kodaman P., Pal L. Premature Ovarian Insufficiency — an update on recent advances in understanding and management. *F1000Res.* 2017;6:2069. DOI: 10.12688/f1000research.11948.1
4. van Kasteren Y.M., Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum. Reprod. Update.* 1999;5:483–492. DOI: 10.1093/humupd/5.5.483
5. Luisi S., Orlandini C., Regini C. et al. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. *J. Endocrinol. Invest.* 2015;38(6):597–603. DOI: 10.1007/s40618-014-0231-1
6. Sullivan S.D., Sarrel P.M., Nelson L.M. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil. Steril.* 2016;106(7):1588–1599. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.046
7. Kawamura K., Cheng Y., Suzuki N. et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013;110(43):17474–17479. DOI: 10.1073/pnas.1312830110
8. Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2013;100(5):1224–1231. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.041
9. Grieve K.M., McLaughlin M., Dunlop C.E. et al. The controversial existence and functional potential of oogonial stem cells. *Maturitas.* 2015;82(3):278–281. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.07.017
10. Chu M.C., Rath K.M., Huie J., Taylor H.S. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk. *Hum. Reprod.* 2003;18:1570–1573. DOI: 10.1093/humrep/deg330

11. Fenton A.J. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management. *J. Midlife Health.* 2015;6(4):147–153. DOI: 10.4103/0976-7800.172292
12. 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(7):767–776. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.2415
13. Podfigurna A., Stellmach A., Szeliga A. et al. Metabolic profile of patients with premature ovarian insufficiency. *J. Clin. Med.* 2018;7(10): E374. DOI: 10.3390/jcm7100374
14. Rahman I., Akesson A., Wolk A. Relationship between age at natural menopause and risk of heart failure. *Menopause.* 2015;22:12–16. DOI: 10.1097/GME.0000000000000261
15. Kuyulsizoglu M., Ipeka S., Kebapcilar L. et al. Risk factors for diabetes mellitus in women with premature ovarian insufficiency. *Biol. Trace Elem. Rep.* 2013;154(3):313–320. DOI: 10.1007/s12011-013-9738-0
16. 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.* 2013;51(5):805–811. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126516
17. Ostberg J.E., Storry 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.* 2007;66:557–464. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02772.x
18. El Khoudary S.R. Gaps, limitations and new insights on endogenous estrogen and follicle stimulating hormone as related to risk of cardiovascular disease in women traversing the menopause: A narrative review. *Maturitas.* 2017;104:44–53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.08.003
19. Giordano S., Hage F.G., Xing D. et al. Estrogen and cardiovascular disease: is timing everything? *Am. J. Med. Sci.* 2015;350(1):27–35. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000512
20. Maclaran K., Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond).* 2015;11(2):169–182. DOI: 10.2217/whe.14.82
21. Hamoda H. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post. Reprod. Health.* 2017;23(1):22–35. DOI: 10.1177/2053369117699358
22. Sassarini J., Lumsden M.A., Critchley H.O. Sex hormone replacement in ovarian failure e new treatment concepts. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;29(1):105–114. DOI: 10.1016/j.beem.2014.09.010
23. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0164638
24. Xu X., Jones M., Mishra G.D. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum. Reprod.* 2020;35:203–211. DOI: 10.1093/humrep/dez259
25. 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.* 2014;99(9):3418–3426. DOI: 10.1210/jc.2013-4145
26. Shah S., Nguyen H.H., Vincent A.J. Care of the adult woman with Turner syndrome. *Climacteric.* 2018;21(5):428–436. DOI: 10.1080/13697137.2018.1476969
27. Manolaga S.C. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013;9(12):699–712. DOI: 10.1038/nrendo.2013.179
28. Burgos N., Cintron D., Latortue-Albino P. et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine.* 2017;58(3):413–425. DOI: 10.1007/s12020-017-1435-x
29. Cintron D., Rodriguez-Gutierrez R., Serrano V. et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;55(2):366–375. DOI: 10.1007/s12020-016-1046-y
30. Cui X., Cui Y., Shi L. et al. A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable Rare Dis. Res.* 2018;7(4):223–228. DOI: 10.5582/irdr.2017.01056
31. Benetti-Pinto C.L., Ferreira V.B., Yela D.A. Long-term follow-up of bone density in women with primary ovarian insufficiency. *Menopause.* 2015;22(9):946–949. DOI: 10.1097/GME.0000000000000445
32. 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.* 2014;99(9):3418–3426. DOI: 10.1210/jc.2013-4145
33. Zuckerman-Levin N., Frolova-Bishara T., Militianu D. et al. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(12): 4820–4827. DOI: 10.1210/jc.2009-0514
34. Hewlett M., Mahalingaiah S. Update on primary ovarian insufficiency. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015;22(6):483–489. DOI: 10.1097/MED.0000000000000206
35. Nappi R.E., Cucinella L., Martini E. et al. Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric.* 2019;22:289–295. DOI: 10.1080/13697137.2019.1575356
36. van der Stege J.G., Groen H., van Zadelhoff S.J. et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2008;15(1):23–31. DOI: 10.1097/gme.0b013e3180f6108c
37. De Almeida D.M., Benetti-Pinto C.L., Makuch M.Y. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2011;18(3):262–266. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181f4318d
38. Schmidt P.J., Luff J.A., Haq N.A. et al. Depression in women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(2):E278–E287. DOI: 10.1210/jc.2010-0613
39. Liao K.L., Wood N., Conway G.S. Premature menopause and psychological well-being. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2000;21(3):167–174. DOI: 10.3109/01674820009075624
40. Mann E., Singer D., Pitkin J. et al. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric.* 2012;15(5):481–489. DOI: 10.3109/13697137.2011.647841
41. Аверкова В.Г., Юренина С.В. Оценка качества жизни пациенток с преждевременной недостаточностью яичников, принимающих заместительную гормональную терапию. *Акушерство и гинекология.* 2023;(5):50–58. Averkova V.G., Yureneva S.V. Quality of life in patients with premature ovarian insufficiency treated with hormone replacement therapy. *Obstetrics and Gynecology.* 2023;(5):50–58. DOI: 10.18565/aig.2023.16
42. Calik-Ksepka A., Grymowicz M., Rudnicka E. et al. Signs and symptoms, evaluation, and management of genitourinary tract consequences of premature ovarian insufficiency. *Prz Menopauzalny.* 2018;17(3):131–134. DOI: 10.5114/pm.2018.78558
43. Faubion S.S., Sood R., Kapoor E. Genitourinary syndrome of menopause: management strategies for the clinician. *Mayo Clin. Proc.* 2017;92(12):1842–1849. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.08.019
44. Bonetti-Pinto C.L., Giraldo P.C., Pacello P.C.C. et al. Vaginal epithelium and microflora characteristics in women with premature ovarian failure under hormone therapy compared to healthy women. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015;292:159–164. DOI: 10.1007/s00404-015-3616-2
45. Rocca W.A., Bower J.H., Maraganore D.M. et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology.* 2007;69(11):1074–1083. DOI: 10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6
46. Bove R., Secor E., Chibnik L.B. et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology.* 2014;82(3):222–229. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000033

Поступила / Received: 14.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 09.08.2023