

Гормональна терапія первинної оваріальної недостатності

Погляд комітету експертів Американського коледжу акушерів і гінекологів

Номер 698. – Травень 2017 року, повторне затвердження у 2021 році. Комітет з гінекологічної практики

Надруковано: Hormone therapy in primary ovarian insufficiency. Committee Opinion No. 698. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2017;129:e134–41. – Адаптовано Л.В. Пахаренко

Даний документ розроблено Комітетом Американського коледжу акушерів і гінекологів та комітетом з гінекологічної практики у співпраці з членом комітету Samantha F. Butts, MD, MSCE. Він відображає нові клінічні та наукові досягнення станом на дату випуску та може бути змінений. Інформація, яка наведена в ньому, не повинна сприйматись як така, що є винятковою для обов'язкового дотримання принципів лікування або тактики ведення.

Первинна оваріальна недостатність включає зниження функції яєчників і здатності до фертильності, що виникає внаслідок передчасного зменшення початкової кількості фолікулів, посилення руйнування фолікулів або слабкої відповіді фолікулів на гонадотропіни. Наслідками первинної оваріальної недостатності є вазомоторні симптоми, уrogenітальна атрофія, остеопороз і переломи, серцево-судинні захворювання та підвищена смертність від них. У жінок із первинною оваріальною недостатністю системна гормональна терапія (ГТ) є ефективним підходом до лікування симптомів гіпоестрогенії та зниження довготривалих ризиків для здоров'я за умови відсутності протипоказань до лікування.

Гормональна терапія показана для зменшення ризику розвитку остеопорозу, серцево-судинних захворювань та уrogenітальної атрофії і покращення якості життя жінок із первинною оваріальною недостатністю. Хоча замісна терапія екзогенними естрогенами рекомендована жінкам із первинною оваріальною недостатністю, дані, які порівнюють різні схеми гормональних препаратів, що призначаються з метою профілактики захворювань, полегшення симптомів та є безпечними для пацієнок, у цій популяції відсутні. У якості першої лінії терапії рекомендовано застосування ГТ (перорально або трансдермально), що забезпечує заміщення недостатнього рівня естрогену.

Комбіновані гормональні контрацептиви запобігають виникненню овуляції та вагітності більш надійно, ніж ГТ; незважаючи на незначну ймовірність настання спонтанної вагітності у жінок із первинною оваріальною недостатністю, це дуже важливо для тих пацієнок, які хочуть запобігти вагітності. Лікування всіх жінок із первинною оваріальною недостатністю слід продовжувати до досягнення ними середнього віку природної менопаузи (50–51 рік). Зважаючи на проблеми, з якими можуть стикнутися підлітки та молоді жінки, для подолання фізичних, репродуктивних та соціальних наслідків первинної оваріальної недостатності важливим є комплексне тривале лікування цього стану.

Висновки та рекомендації

Американський коледж акушерів і гінекологів надає наступні висновки та рекомендації:

- Первинна оваріальна недостатність є патологічним станом, який не слід вважати передчасним настанням природної менопаузи.
- Незважаючи на те що у пацієнок із первинною оваріальною недостатністю є спільні ризики стосовно стану здоров'я, як і у жінок у менопаузі, підхід до підтримання здоров'я у цих жінок відрізняється.
- У жінок із первинною оваріальною недостатністю системна гормональна терапія (ГТ) є ефективним підходом до лікування симптомів гіпоестрогенії та зменшення довготривалих ризиків для здоров'я за умови відсутності протипоказань до лікування.
- Гормональна терапія показана для зниження ризику остеопорозу, серцево-судинних захворювань та уrogenітальної атрофії і покращення якості життя жінок із первинною оваріальною недостатністю.
- На відміну від лікування постменопаузальної остеопенії або остеопорозу, яке проводиться бісфосфонатами

як терапії першої лінії, низьку кісткову масу у жінок із первинною оваріальною недостатністю найбільш доцільно коригувати за допомогою ГТ.

- У жінок із первинною оваріальною недостатністю можуть виникати припливи, нічна пітливість, сухість піхви, диспареунія та порушення сну; деякі симптоми можуть розвинути до появи нерегулярності циклу. Ці симптоми зазвичай добре коригуються ГТ, яку показано проводити у таких випадках.
- У якості терапії першої лінії рекомендується застосування ГТ (перорально або трансдермально), що забезпечує заміщення рівня естрогену. Однак не рекомендується проводити визначення концентрації естрадіолу у сироватці крові для моніторингу ефективності лікування.
- Комбіновані гормональні контрацептиви запобігають виникненню овуляції та вагітності більш надійно, ніж ГТ; незважаючи на незначну ймовірність настання спонтанної вагітності у жінок із первинною оваріальною недостатністю, це дуже важливо для тих жінок, які хочуть запобігти вагітності.

- Жінкам, які надають перевагу замісній терапії естрогенами, що не має контрацептивного ефекту, і прагнуть високоефективного контрацептивного захисту, уведення внутрішньоматкової спіралі з левоноргестрелом є кращим, ніж призначення пероральної терапії прогестинами.
- Лікування всіх жінок із первинною оваріальною недостатністю яєчників слід продовжувати до досягнення ними середнього віку природної менопаузи (50–51 рік).

Первинна оваріальна недостатність включає зниження функції яєчників і здатності до фертильності, що виникає внаслідок передчасного зменшення початкової кількості фолікулів, посилення руйнування фолікулів або слабкої відповіді фолікулів на гонадотропіни [1, 2]. Не менше 90% випадків первинної оваріальної недостатності є ідіопатичними [1, 3]. Описано лише незначне число генетичних і молекулярних дефектів, які порушують кількість і функцію фолікулів людини настільки, щоб призвести до явної первинної оваріальної недостатності [1, 4–7]. Серед найбільш помітних станів, які призводять до первинної оваріальної недостатності, є випадки, за яких одна X-хромосома пошкоджена (ізохромосома X), втрачена (синдром Тернера та мозаїка Тернера) або змінена (носійство пермутації гена FMR1).

Низка аутоімунних розладів та дефектів певного гена також асоціюються з первинною оваріальною недостатністю. Молоді жінки з раком або іншими тяжкими захворюваннями, які потребують хіміотерапії або опромінення органів малого таза, піддаються ризику розвитку первинної оваріальної недостатності, оскільки ці чинники можуть спричинювати глибоку і швидку атрезію фолікулів. Детальна інформація щодо лікування, причин та діагностики первинної оваріальної недостатності розглянута у висновку Комітету № 605 «*Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Women*» («Первинна оваріальна недостатність у підлітків та молодих жінок») [3].

Виражені симптоми оваріальної недостатності діагностують у жінок молодше 40 років, які мають підвищений рівень фолікулостимулювального гормону у межах, які відповідають клімактеричному періоду (не менше 30–40 мМО/мл), та аменорею [1, 3, 8]. Цей клінічний стан, який традиційно називають «передчасною менопаузою» або «передчасною оваріальною недостатністю», уражує 1% жінок. Термін «первинна оваріальна недостатність» найбільш точно відображає природу дисфункції яєчників, що проявляється у хворих жінок, 50% з яких після встановлення діагнозу відзначають нечасті овуляції та менструальні цикли, а у 5–10% з них може настати спонтанна вагітність [1].

Незалежно від основної причини первинної оваріальної недостатності можуть спостерігатись серйозні наслідки дисфункції яєчників і гіпоестрогенії для хворих. Наслідками первинної оваріальної недостатності є вазомоторні симптоми, уrogenітальна атрофія, остеопороз і переломи, серцево-судинні захворювання та підвищена смертність від них [9–11]. У жінок із первинною оваріальною недостатністю системна

гормональна терапія (ГТ) є ефективним підходом до лікування симптомів гіпоестрогенії та зниження довготривалих ризиків для здоров'я за умови відсутності протипоказань до лікування. Гормональна терапія показана для зниження ризику остеопорозу, серцево-судинних захворювань та уrogenітальної атрофії та покращення якості життя жінок із первинною оваріальною недостатністю.

Результати дослідження, проведеного Women's Health Initiative (Ініціативи з охорони здоров'я жінок), які демонструють лікування пацієток у період менопаузи, не можуть бути застосовані для молодих жінок із первинною оваріальною недостатністю, у яких вплив фізіологічного естрогену було передчасно припинено. У разі застосування ГТ у жінок із первинною оваріальною недостатністю через екстраполяцію хороших епідеміологічних даних, які отримані в іншій популяції, ці жінки можуть мати багато негативних наслідків для здоров'я. У центрі уваги цього висновку Комітету є розгляд медичних і психосоціальних ризиків, з якими стикаються жінки з первинною оваріальною недостатністю, і обговорення різних доступних варіантів ГТ.

Симптоматика і наслідки для здоров'я Ризик втрати кісткової тканини та виникнення переломів

Жінки, у яких наявний дефіцит естрогену, пов'язаний з первинною оваріальною недостатністю, знаходяться в групі ризику щодо виникнення остеопенії, остеопорозу та переломів, особливо якщо гіпоестрогенія розвинулась у молодому віці і до наростання піку кісткової маси [3, 12–14]. Низка великих, добре спланованих перспективних досліджень надали вагомі докази того, що ранній вік настання менопаузи, особливо у віці 45 років або молодше, пов'язаний із ризиком переломів, який в 1,5–3 рази вищий, ніж ризик для жінок, у яких менопауза встановилась після 50 років [13, 15–18]. У дослідженні, у якому взяли участь більше 1000 пацієток, частота переломів стегна у жінок, у яких менопауза настала у віці 40 років, становила 9,4% порівняно з 3,3% жінок, у яких менопауза настала у віці 48 років [15]. У

У Роттердамському дослідженні, яке демонструє проспективне популяційне когортне дослідження, у якому проводили оцінювання факторів ризику виникнення переломів серед 3000 чоловіків і жінок, встановлено, що перелом хребців був у 2,5 рази більш імовірним у жінок, у яких менопауза настала у віці до 45 років, порівняно з тими, у кого менопауза виникла після 50 років [18]. У дослідженнях, які оцінювали роль ГТ у жінок із підвищеним ризиком переломів залежно від віку встановлення менопаузи, було описано значне зниження ризику переломів у таких пацієток [13, 17, 18].

До інших факторів ризику виникнення низької кісткової маси у жінок із первинною оваріальною недостатністю належать затримка діагностики первинної оваріальної недостатності на 1 рік або більше, недостатність вітаміну D, недотримання режиму вживання харчових добавок [14]. Рекомендовано проводити обстеження за допомогою двоенергетичної рентгенів-

ської абсорбціометрії з метою оцінювання мінеральної щільності кісткової тканини у жінок із діагнозом первинної оваріальної недостатності. Однак серед фахівців відсутня погодженість щодо частоти інтервального спостереження, особливо у підлітків [1, 3, 19].

На відміну від лікування постменопаузальної остеопенії або остеопорозу, яке проводиться бісфосфонатами як терапії першої лінії, низьку кісткову масу у жінок із первинною оваріальною недостатністю найбільш доцільно коригувати за допомогою ГТ. Ураховуючи надзвичайно довгий період напіввиведення бісфосфонатів, слід зважати на безпечність цього класу препаратів у жінок із первинною оваріальною недостатністю, які можуть спонтанно завагітніти або використати донорську яйцеклітину для запліднення *in vitro* [20]. На сьогодні тривале застосування бісфосфонатів не рекомендується підліткам через невизначені побічні ефекти та безпечність [3].

Ризик розвитку серцево-судинних захворювань

Природна менопауза є перехідним періодом життя жінки, у якому виникають ризики щодо стану здоров'я, особливо стосовно серцево-судинних захворювань [21, 22]. У жінок у постменопаузі є менш сприятливі ліпідні профілі порівняно з жінками в пременопаузі, і було встановлено, що ризик розвитку метаболічного синдрому збільшується після переходу у менопаузу [23, 24]. Жінки з первинною оваріальною недостатністю також мають підвищений ризик виникнення серцево-судинних захворювань і смерті від серцево-судинної патології порівняно з жінками, у яких не спостерігається рання менопауза [25–27].

За даними двадцятирічного когортного дослідження, у якому взяли участь 12 000 жінок і проведеного у Нідерландах, смертність від серцево-судинних захворювань знижувалася на 2% за кожен рік відтермінування менопаузи після 39 років [27]. В іншому проспективному когортному дослідженні, у якому спостерігали понад 6000 жінок у США протягом 12 років, встановлено, що пацієнти, у яких менопауза настала у віці від 35 до 40 років на момент участі у дослідженні, мали на 50% більший подальший ризик смерті від ішемічної хвороби серця (ризик із поправкою на цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, паритет, вік, у якому відбулись перші пологи, та фізичну активність) порівняно з тими, у кого менопауза настала у віці від 49 до 51 року [25].

Зв'язок між первинною оваріальною недостатністю і ризиком серцево-судинних захворювань можна частково пояснити метаболічними та ендотеліальними змінами, які виникають у разі нестачі естрогену. У когортному дослідженні спостерігали виражену ендотеліальну дисфункцію у жінок із первинною оваріальною недостатністю порівняно з жінками, які відповідали такому самому віку та мали подібний індекс маси тіла, що продемонстровано зменшенням діаметра плечової артерії, який оцінений за допомогою кровотоку. Після 6 місяців застосування ГТ діаметр плечової артерії у жінок із первинною оваріальною недостатністю був зіставним з діаметром у контрольній групі [28]. У даному та інших дослідженнях було встановлено, що

ГТ нормалізує показники ендотеліальної дисфункції та зменшує товщину внутрішньої оболонки судин [29], артеріальний тиск, рівні ангіотензину плазми та креатиніну [30]. Первинна оваріальна недостатність також може бути пов'язана з ризиком серцево-судинних захворювань і смертністю від них як показників загального старіння та вікової захворюваності [11, 31].

На даний момент відсутні епідеміологічні дані, які підтверджують використання ГТ для запобігання серцево-судинній патології у жінок із первинною оваріальною недостатністю. Проте також немає даних, які б свідчили про те, що жінки з первинною оваріальною недостатністю, які отримують ГТ, мають підвищений ризик виникнення серцево-судинних побічних ефектів порівняно з жінками, у яких первинна оваріальна недостатність відсутня, але вони отримують ГТ, або комбіновані гормональні контрацептиви (комбінований естроген-прогестин у формі комбінованого перорального вживання щоденно, протизаплідні таблетки), або мають протизаплідне кільце чи трансдермальний пластр [3, 32].

Вазомоторні симптоми та якість життя

У жінок із первинною оваріальною недостатністю можуть виникати припливи, нічна пітливість, сухість піхви, диспареунія та порушення сну; деякі симптоми можуть розвинутися до появи нерегулярності циклу [1]. Як зазначено, ці симптоми зазвичай добре коригуються ГТ. У деяких жінок первинна оваріальна недостатність може перебігати безсимптомно, особливо молоді жінки можуть не вказувати на наявність клінічних проявів.

Пізнання, настрої і психосоціальне функціонування

Дані щодо зниження когнітивних функцій у жінок із первинною оваріальною недостатністю обмежені та неоднозначні. Результати когортного дослідження свідчать, що у молодих жінок (особи молодше 43 років) із хірургічною менопаузою, які не отримували ГТ, наявні ознаки когнітивних порушень порівняно з контрольною групою [33]. Ці результати контрастують з іншими повідомленнями, що свідчать про збережену когнітивну функцію у жінок з первинною оваріальною недостатністю, у яких яєчники є інтактними [34].

Первинну оваріальну недостатність називають «тихим сумом» через негативне самосприйняття та самоізоляцію, що може виникнути після встановлення діагнозу [35]. Дані опитування жінок із первинною оваріальною недостатністю свідчать, що пацієнтки повідомляють про підвищений рівень смутку, знижену самооцінку, сум та обмежений доступ до психологічної підтримки для подолання цих почуттів [3, 35–39]. Погане психосоціальне функціонування у цій популяції частково можна пояснити наявністю вазомоторних симптомів [40]. Емоційна реакція на діагноз первинної оваріальної недостатності може бути більш складною та вираженою у підлітків, ніж у дорослих. Підтримка з боку сім'ї чи спеціалістів із психічного здоров'я є важливою для полегшення розуміння та прийняття діагнозу [1, 3, 40].

Ризик раку грудної залози та ендометрія

Існує недостатньо даних для оцінювання зв'язку між ГТ або комбінованими гормональними контрацептивами, які призначаються жінкам із первинною оваріальною недостатністю, і ризиком розвитку раку грудної залози. Хоча у низці епідеміологічних досліджень вивчали зв'язок між ГТ у жінок, у яких менопауза настала у середньому віці, та ризиком раку грудної залози, результати свідчать про підвищення ризику захворювання на 20–30% у жінок, які отримували ГТ у постменопаузі [41, 42]. Ці дані не є вірними щодо жінок із первинною оваріальною недостатністю. Жінки з первинною оваріальною недостатністю набагато молодші на момент початку отримання ГТ, і їхній вихідний ризик раку грудної залози значно нижчий порівняно з жінками, яким ГТ призначають після природної менопаузи.

Короточасний вплив ГТ у носіїв генів BRCA1 і BRCA2 після двосторонньої сальпінгофоректомії, що знижує ризик, не асоціюється з підвищеним ризиком розвитку раку грудної залози [43]. Як і жінки з первинною оваріальною недостатністю, ці жінки є молодими і потребують фізіологічного поповнення гормонів. Хоча ці дані обнадійливі, але вони не замінюють епідеміологічні дослідження, які спеціально оцінюють ризик раку грудної залози у жінок із первинною оваріальною недостатністю, які тривалий час отримують ГТ.

Численні епідеміологічні дослідження вивчали зв'язок між застосуванням комбінованих гормональних контрацептивів у загальній популяції та ризиком виникнення раку грудної залози. Загалом, дані свідчать про те, що жінки, які вживають або раніше вживали комбіновані гормональні контрацептиви, не мають підвищеного ризику виникнення раку грудної залози [44–53]. Незважаючи на те що ці результати досить обнадійливі, ще важливішим питанням для жінок із первинною оваріальною недостатністю є те, чи пов'язане тривале застосування комбінованих гормональних контрацептивів, починаючи з відносно молодого віку, з ризиком розвитку раку грудної залози.

Дані щодо ризику розвитку раку грудної залози у жінок, які тривало вживають гормональні препарати, є неоднозначними. У системному огляді, який охоплює 15 публікацій, що розглядають це питання, у п'яти дослідженнях зафіксований зв'язок між вживанням оральних контрацептивів протягом щонайменше 5–10 років та розвитком раку грудної залози, тоді як решта 10 досліджень не встановили такого зв'язку [44]. Ре-

зультати мета-аналізів продемонстрували відсутність зв'язку між тривалим вживанням оральних контрацептивів і ризиком розвитку раку грудної залози при об'єднанні оцінок кількох досліджень [45, 46].

Зокрема, дослідження, у якому вивчали зв'язок між тривалим використанням комбінованих гормональних контрацептивів жінками, які не народжували і почали їх вживати у віці до 30–45 років, та ризиком розвитку раку грудної залози, свідчать про неоднозначні результати [47–57]; деякі дослідження, які є високоякісними, не виявили жодного зв'язку [49, 50]. Дані, які б конкретно оцінювали використання комбінованих гормональних контрацептивів у жінок із первинною оваріальною недостатністю, відсутні, тому призначення терапії має бути індивідуальним з урахуванням потреб кожної пацієнтки. Жінки, акушери-гінекологи та інші медичні працівники повинні брати участь у спільному прийнятті рішень, щоб визначити найкращий варіант лікування після обговорення ризиків і переваг застосування комбінованих гормональних контрацептивів.

Замісна терапія естрогенами без прикриття є важливим фактором ризику розвитку гіперплазії ендометрія (10–50% випадків на рік) та раку (збільшення абсолютного ризику до 10 разів), і, отже, не рекомендована до застосування [41, 58–62]. Додаткове призначення прогестагенів (синтетичні або природні агоністи рецептора прогестерону у відповідних дозах у безперервному або циклічному режимі) до замісної терапії естрогенами значно знижує ризик; сучасні комбіновані схеми ГТ не асоціюються з підвищеним ризиком розвитку гіперплазії або раку ендометрія [41, 63, 64]. У сучасні схеми до замісної терапії естрагенами додатково включають безперервний або циклічний режим терапії прогестагеном (табл. 1) [65, 66].

Варіанти гормональної терапії

Незважаючи на те що замісну терапію естрогенами рекомендовано застосовувати жінкам із первинною оваріальною недостатністю, існує мало даних стосовно порівняння схем ГТ для попередження патології, зменшення вираженості симптомів та її безпечності у даній популяції осіб. У якості терапії першої лінії рекомендується застосування ГТ (перорально або трансдермально), що забезпечує заміщення рівня естрогену [1, 3, 65]. Однак не рекомендується проводити визначення концентрації естрадіолу у сироватці крові для моніторингу ефективності лікування. Заміщення естрогенів можна досягнути за допомогою таких препаратів

Таблиця 1

Біоеквівалентні дози гормонів для проведення гормональної терапії первинної оваріальної недостатності*

Естроген	Прогестаген	
	Безперервно	Циклічно
1–2 мг мікронізованого 17β-естрадіолу (перорально)	2,5–5 мг метоксипрогестерону ацетат щоденно (перорально)	10 мг метоксипрогестерону ацетат щоденно (перорально) протягом 12 днів кожного місяця
100 мкг мікронізованого 17β-естрадіолу (трансдермально) 0,625–1,25 мг кон'югованого кінського естрогену (перорально)	100 мг мікронізованого прогестерону щоденно (перорально)	200 мг мікронізованого прогестерону щоденно (перорально) протягом 12 днів кожного місяця

*Виберіть один із варіантів естрогену, який потрібно комбінувати з одним із варіантів прогестагену.

естрадіолу: 17β-естрадіолу по 1–2 мг перорально на добу, 17β-естрадіолу 100 мкг трансдермально на добу або кон'югованих кінських естрогенів 0,625–1,25 мг на добу (див. табл. 1) [1, 65, 67].

Терапію естрогенами слід поєднувати з призначенням прогестагенів у відповідних дозах (безперервно або циклічно) для запобігання гіперплазії ендометрія та раку. На відміну від безперервної схеми призначення прогестагенів, циклічне вживання дозволяє раніше розпізнати вагітність. У жінок із первинною оваріальною недостатністю іноді може відбутись спонтанна овуляція, і відсутність кровотечі відміни повинно спонукати пацієнтку провести тест на вагітність.

Ще одним поширеним підходом терапії є призначення комбінованих гормональних контрацептивів, що може зменшити стигматизацію пацієнта порівняно з жінками, які отримують ГТ. Однак доза естрогену та прогестину у комбінованих гормональних контрацептивах не є замісною дозою; ці гормональні препарати значно ефективніші, ніж згадані вище варіанти ГТ [65].

На сьогодні не існує потужних рандомізованих досліджень, які б порівнювали ГТ та комбіновані гормональні контрацептиви у жінок із первинною оваріальною недостатністю для визначення ризику розвитку серцево-судинного патології (профілактика ішемічної хвороби серця або венозної тромбоемболії), показників якості життя (наприклад, вазомоторні симптоми, характеристика кровотечі, сексуальна дисфункція, задоволеність пацієнта) або стану кісткової тканини. Оскільки замісні дози естрогену, що застосовують при ГТ, є менш сильнодіючими, ніж дози естрогенів, які входять до складу комбінованих гормональних контрацептивів, ГТ може зумовлювати менший ризик виникнення венозної тромбоемболії. Для подальшого зниження ризику венозної тромбоемболії при ГТ деякі експерти рекомендують трансдермальний шлях введення препаратів, тим самим усуваючи ефект «першого проходження» через печінку [68, 69].

Застосування комбінованих гормональних контрацептивів запобігає виникненню овуляції та вагітності

більш надійно, ніж ГТ; незважаючи на незначну ймовірність настання спонтанної вагітності у жінок із первинною оваріальною недостатністю, це дуже важливо для тих жінок, які хочуть запобігти вагітності. Жінкам, які надають перевагу замісній терапії естрогенами, що не має контрацептивного ефекту, і прагнуть високоефективного контрацептивного захисту, введення внутрішньоматкової спіралі з левоноргестрелом є кращим, ніж призначення пероральної терапії прогестинами [62, 70]. Також можна використовувати бар'єрні методи контрацепції.

Лікування всіх жінок із первинною оваріальною недостатністю слід продовжувати до досягнення ними середнього віку природної менопаузи (50–51 рік) [2]. Лікування можна продовжувати після 50–51 року, якщо у жінки є клінічні симптоми або показання. Незалежно від віку, рішення про продовження застосування ГТ повинно прийматися індивідуально та ґрунтуватися на наявних симптомах у жінки та співвідношенні ризик–користь.

ВИСНОВКИ

Первинна оваріальна недостатність – це стан, який впливає на життя та створює численні медичні та психосоціальні проблеми для жінок. Незважаючи на те що існує необхідність у додаткових дослідженнях, які би визначили оптимальні методи лікування з урахуванням всіх переваг та ризиків, ГТ є основним видом терапії для тривалого клінічного ведення цих пацієнтів. Первинна оваріальна недостатність є патологічним станом, який не слід вважати передчасним настанням природної менопаузи.

Незважаючи на те що у пацієнок із первинною оваріальною недостатністю є спільні ризики стосовно стану здоров'я, як і у жінок в менопаузі, підхід до підтримання здоров'я у цих жінок відрізняється. Підхід до ГТ при первинній оваріальній недостатності полягає у застосуванні повних замісних доз гормону для тривалого лікування. Зважаючи на проблеми, з якими можуть стикнутися підлітки та молоді жінки, для подолання фізичних, репродуктивних та соціальних наслідків первинної оваріальної недостатності важливим є комплексне тривале лікування цього стану.

ПОСИЛАННЯ

1. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360:606-14.
2. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(4):499-509. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03073.x.
3. Committee Opinion No. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):193-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000451757.51964.98.
4. Laml T, Preyer O, Umek W, Hengstschlager M, Hanzal H. Genetic disorders in premature ovarian failure. *Hum Reprod Update*. 2002;8(5):483-91. doi: 10.1093/humupd/8.5.483.
5. Crisponi L, Deiana M, Loi A, Chiappe F, Uda M, Amati P, et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet*. 2001;27(2):159-66. doi: 10.1038/84781.
6. Fraser IS, Shearman RP, Smith A, Russell P. An association among blepharophimosis, resistant ovary syndrome, and true premature menopause. *Fertil Steril*. 1988;50(5):747-51. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60309-6.
7. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet*. 2000;97(3):189-94. doi: 10.1002/1096-8628(200023)97:3<189::AID-AJMG1036>3.0.CO;2-J.
8. Welt CK, Smith PC, Taylor AE. Evidence of early ovarian aging in fragile X premutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4569-74. doi: 10.1210/jc.2004-0347.
9. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010;376:911-21.
10. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol*. 2005;162(11):1089-97. doi: 10.1093/aje/kw324.
11. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, Burke GL, Sprafka JM, Potter J, et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health*. 1989;79(6):709-14. doi: 10.2105/ajph.79.6.709.
12. Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1998;91(1):12-5. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00583-8.
13. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 2):567-71. doi: 10.1097/gme.0b013e31804c793d.
14. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, Cizza G, Reynolds JC, Sebring N, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2277-83. doi: 10.1210/jc.2008-1878.
15. Vega EM, Egea MA, Mautalen CA. Influence of the menopausal age on the severity of osteoporosis in women with vertebral fractures. *Maturitas*. 1994;19(2):117-24. doi: 10.1016/0378-5122(94)90061-2.
16. Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE. The predictive value of bone loss for fragility fractures in women: a longitudinal study over 15 years. *Calcif Tissue Int*. 1991;49(2):90-4. doi: 10.1007/BF02565127.
17. Tuppurainen M, Kroger H, Honkanen R, Puntilla E, Huopio J, Saarikoski S, et al. Risks of perimenopausal fractures – a prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995;74(8):624-8. doi: 10.3109/00016349509013475.
18. Van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(7):1172-80. doi: 10.1359/JBMR.040215.
19. Leite-Silva P, Bedone A, Pinto-Neto AM, Costa JV, Costa-Paiva L. Factors as-

- sociated with bone density in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(2):177-81. doi: 10.1007/s00404-008-0881-3.
20. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1032-45. doi: 10.4065/83.9.1032.
21. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, Van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006;13(2):265-79. doi: 10.1097/01.gme.0000218683.97338.ea.
22. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1978;89(2):157-61. doi: 10.7326/0003-4819-89-2-157.
23. Campos H, McNamara JR, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ. Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(1):30-5. doi: 10.1210/jcem-67-1-30.
24. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas*. 1990;12(4):321-31. doi: 10.1016/0378-5122(90)90012-u.
25. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 1999;52(4):303-7. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00170-x.
26. De Kleijn MJ, van der Schouw YT, Verbeek AL, Peeters PH, Banga JD, Van der Graaf Y. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2002;155(4):339-45. doi: 10.1093/aje/155.4.339.
27. Van der Schouw YT, Van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet*. 1996;347(9003):714-8. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90075-6.
28. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3907-13. doi: 10.1210/jc.2004-0015.
29. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypoandadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(4):557-64. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02772.x.
30. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension*. 2009;53(5):805-11. doi: 10.1161/hypertensionaha.108.126516.
31. Butts S, Riethman H, Ratcliffe S, Shaunik A, Coutifaris C, Barnhart K. Correlation of telomere length and telomerase activity with occult ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4835-43. doi: 10.1210/jc.2008-2269.
32. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 2009;113:1355-63.
33. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, De Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurol*. 2007;69(11):1074-83. doi: 10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6.
34. Ross JL, Stefanatos GA, Kushner H, Bondy C, Nelson L, Zinn A, et al. The effect of genetic differences and ovarian failure: intact cognitive function in adult women with premature ovarian failure versus turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1817-22. doi: 10.1210/jc.2003-031463.
35. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric*. 2011;14(4):428-37. doi: 10.3109/13697137.2011.571320.
36. Benetti-Pinto CL, de Almeida DM, Makuch MY. Quality of life in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(9):645-9. doi: 10.3109/09513590.2010.520374.
37. 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(2):688-93. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1718.
38. Griffl AA, Covington SN, Halverson LR, Fitzgerald OR, Vanderhoof V, Calis K, et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1734-41. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.067.
39. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA*. 2006;295(12):1374-6. doi: 10.1001/jama.295.12.1374.
40. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric*. 2012;15(5):481-9. doi: 10.3109/13697137.2011.647841.
41. No authors listed. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1995;273(3):199-208.
42. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Million Women Study*. *Lancet*. 2002;362(9382):419-27. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14065-2.
43. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7804-10. doi: 10.1200/JCO.2004.00.8151.
44. Malone KE, Daling JR, Weiss NS. Oral contraceptives in relation to breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15:80-97.
45. Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis. *Cancer*. 1990;66(11):2253-63. doi: 10.1002/1097-0142(1990)120166:11<2253::aid-cnrc2820661102>3.0.co;2-g.
46. Thomas DB. Oral contraceptives and breast cancer: review of the epidemiologic literature. *Contraception*. 1991;43: 597-642.
47. Rosenberg L, Miller DR, Kaufman DW, Helmerich SP, Stolley PD, Schottenfeld D, et al. Breast cancer and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol*. 1984;119:167-76.
48. Romieu I, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, et al. Prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(1):1313-21. doi: 10.1023/a:1018435205695.
49. Paul C, Skegg DC, Spears GF. Oral contraceptives and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 1990;46:366-73.
50. No authors listed. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. UK National Case-Control Study Group. *Lancet*. 1989;1(8645):973-82.
51. Shelton JD. Breast cancer and combined oral contraceptives. *Br J Cancer*. 1990;62:468-70.
52. Vessey MP, McPherson K, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives and breast cancer: latest findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1989;59(4):613-7. doi: 10.1038/bjc.1989.124.
53. McPherson K, Vessey MP, Neil A, Doll R, Jones L, Roberts M. Early oral contraceptive use and breast cancer: results of another case-control study. *Br J Cancer* 1987;56(5):653-60. doi: 10.1038/bjc.1987.261.
54. Jick SS, Walker AM, Stergachis A, Jick H. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Cancer*. 1989;59:618-21.
55. Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, Schottenfeld D, Stolley PD, Shapiro S. Breast cancer risk in relation to early oral contraceptive use. *Obstet Gynecol*. 1986;68(6):863-8.
56. Meirik O, Lund E, Adami HO, Bergstrom R, Christoffersen T, Bergsjö P. Oral contraceptive use and breast cancer in young women. A joint national case-control study in Sweden and Norway. *Lancet*. 1986;2(8508):650-4. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90166-2.
57. Paffenbarger RS Jr, Kampert JB, Chang HG. Characteristics that predict risk of breast cancer before and after the menopause. *Am J Epidemiol*. 1980;112(2):258-68. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112992.
58. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(5 Pt 1):1213-23. doi: 10.1016/s0002-9378(94)70129-6.
59. Schiff I, Sela HK, Cramer D, Tulchinsky D, Ryan KJ. Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. *Fertil Steril*. 1982;37(1):79-82. doi: 10.1016/s0015-0282(16)45981-9.
60. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(6 Pt 2):1859-64. doi: 10.1016/s0002-9378(89)80007-9.
61. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Million Women Study Collaborators*. *Lancet*. 2005;365(9470):1543-51. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66455-0.
62. Endometrial cancer. *Practice Bulletin No. 149*. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1006-26.
63. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, Daling JR, McKnight B, van Belle G. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991;338(8762):274-7. doi: 10.1016/0140-6736(91)90417-n.
64. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321.
65. Fritz MA, Speroff L. Clinical and gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
66. Management of menopausal symptoms. *Practice Bulletin No. 141*. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202-16. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78.
67. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med*. 1986;314(25):1615-20. doi: 10.1056/NEJM198606193142505.
68. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group*. *Circulation*. 2007;115(7):840-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280.
69. No authors listed. Postmenopausal estrogen therapy: route of administration and risk of venous thromboembolism. *Committee Opinion No. 556*. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):887-90. doi: 10.1097/01.AOG.0000428645.90795.c9.
70. Jaakkola S, Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala E. Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: a case control study. *Int J Cancer*. 2011;128(7):1644-51. doi: 10.1002/ijc.25762.