



# ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

к.м.н. Т.В. Чеботникова

(Расширенный реферат подготовлен по материалам L.M. Nelson, S.N. Covington, R.W. Rebar. *Fertil Steril* 2005; 83: 1327—1332)

Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — клинический синдром, типичным проявлением которого является эпизодическая или стабильная гипергонадотропная аменорея у женщин моложе 40 лет [1, 2]. Длительные нарушения менструального цикла (эпизоды гипергонадотропной аменореи и дефицита эстрогенов) рано или поздно завершаются стабильным прекращением функции яичников в довольно молодом возрасте.

## Терминология

Общепринятая терминология и стандартизированные диагностические критерии позволяют достичь взаимопонимания специалистов при диагностике и лечении заболевания. Термин, который максимально точно отражает суть проблемы — «преждевременная недостаточность яичников» (premature ovarian failure — POF), предложен французскими специалистами. Ранее обсуждались такие варианты, как «преждевременная менопауза», «гипергонадотропная аменорея», «гипергонадотропный гипогонадизм».

До недавнего времени ПНЯ относили к необратимым состояниям. G. Jones (1969) сделано описание 3 пациенток с вторичной гипергонадотропной аменореей и сохранным фолликулярным аппаратом, у которых крайне редко были спонтанные менструации [3]. В 80-х годах XX века предлагалось разделять «синдром резистентных яичников» (Savage-синдром; эпоним происходит от фамилии одной из пациенток), при котором происходит спонтанное восстановление овуляции, и «синдром истощенных яичников» — при необратимом прекращении их функции [4]. В современной литературе принято считать их синонимами, определяющими разные фазы развития ПНЯ. При ПНЯ возможно не только спонтанное восстановление овуляции, но и наступление беременности у 5—10% женщин, иногда много лет спустя после манифестации заболевания [5]. Точку отсчета (cut-off), при которой длительная гипергонадотропная аменорея становится необратимой, определить невозможно.

Очевидно, что термин «преждевременная менопауза» неточен, вводит в заблуждение

обе стороны — и врача, и пациентку, причиняя серьезную психологическую травму молодым женщинам. Термин «гипергонадотропная аменорея» более приемлем, однако, несмотря на значительное нарушение функции яичников, периоды аменореи могут быть короче 6 мес. «Гипергонадотропный гипогонадизм», пожалуй, наиболее четко характеризует происходящее, но слишком сложен для пациентов и большинства врачей. Компромиссным решением может быть «преждевременная недостаточность яичников» — термин, используемый во французской литературе [6].

Термин «преждевременная недостаточность яичников» передает физиологическую суть происходящих нарушений и подчеркивает, что патофизиологические процессы синдрома представляют континуум. Формулировка диагноза становится более приемлемой для пациенток, отражая возможность спонтанной ремиссии и наступления беременности.

## Эпидемиология

ПНЯ — довольно распространенная проблема. В популяции восточноевропейских женщин доля женщин с ПНЯ составляет 1,0% (95% ДИ 0,7—1,4), практически такая же — 1,1% в общей популяции США [7]. ПНЯ заметно чаще встречается среди афроамериканок — 1,4% (95% ДИ 1,0—2,1) и женщин испанской этнической группы — 1,4% (95% ДИ 0,8—2,5). В азиатском этносе преждевременное прекращение функции яичников существенно менее распространено: среди китайок — 0,5% (95% ДИ 0,1—1,9) и крайне редко среди японок — 0,1% (95% ДИ 0,02—1,1) [7]. В возрасте моложе 20 лет распространенность ПНЯ составляет 1:10000 женщин, моложе 30 лет 1:1000, моложе 40 лет

1:100 женщин, преобладают спорадические формы. Семейные формы составляют не более 4—20% случаев ПНЯ.

Ведущий симптом ПНЯ — гипергонадотропная аменорея — является неспецифическим и может наблюдаться при первичной овариальной недостаточности любой этиологии: дисгенизии гонад, ПНЯ или вследствие наступления менопаузы. Между естественной менопаузой и ПНЯ существуют принципиальные различия: согласно дефиниции ВОЗ (1999) менопауза — стабильное прекращение менструаций вследствие утраты фолликулярной активности яичников [8], срок наступления которой определяется только ретроспективно спустя год после последней менструации. Годовая продолжительность ожидания определена на основании результатов эпидемиологических исследований — вероятность возобновления менструаций после 12 мес аменореи крайне мала. Средний возраст наступления менопаузы в европейской этнической группе составляет 50—51 год, физиологический период наступления менопаузы у абсолютного большинства (98%) женщин находится в пределах 45—55 лет [9]. Раннее или позднее прекращение функционирования яичников в целом нетипично для популяции здоровых женщин, может быть симптомом или следствием заболевания.

На возраст прекращения функции яичников и наступления менопаузы влияет ряд факторов, которые принципиально можно разделить на 2 группы: модифицируемые (медицинские, социальные и факторы окружающей среды) и немодифицируемые (генетические). Наследственность — мощный предиктор ускоренного истощения фолликулярного аппарата и наступления ранней менопаузы. В популяционном исследовании, проведенном в 1995 г. в США (n=10 606), семейный анамнез 344 женщин, у которых менопауза наступила до 45 лет, сравнивался с анамнезом женщин, у которых менопауза наступила своевременно [10]. О наступлении ранней менопаузы у своих родственниц первой и второй степени родства сообщили 129 (37,5%) женщин основной и только 9% женщин контрольной группы (отношение шансов — ОШ 6,1; 95% ДИ 3,9—9,4). При истощении фолликулярного аппарата в возрасте моложе 40 лет влияние наследственности возрастает: ОШ 8,4; 95% ДИ 2,5—31,2, подобным образом вероятность раннего прекращения функции яичников усиливается при накоплении нескольких случаев ранней менопаузы в семье: ОШ 12,4; 95% ДИ 4,4—34,2. Близнецовые исследования подтверждают наличие генетической составляющей; более того, по данным национальных регистров близнецов

Австралии и Великобритании (832 пар моно- и дизиготных), распространенность ПНЯ среди близнецов в 3—5 раз выше, чем в популяции [11].

ПНЯ и физиологическая менопауза — принципиально различные состояния, и, несмотря на то что в литературе неоднократно обсуждались особенности клинической картины синдрома, его диагностика представляет немалые трудности для врача. Это связано с неспецифичностью симптомов и вариабельностью клинической картины ПНЯ.

### Этиология

ПНЯ — клинический синдром, объединяющий гетерогенную группу заболеваний, в которой овариальная недостаточность может быть вызвана различными причинами, с большой вероятностью участия наследственных факторов.

При идиопатическом, аутоиммунном и генетически обусловленном происхождении ПНЯ выделяют семейные и спорадические формы. Семейные формы составляют 4—31% случаев ПНЯ. Значительная вариабельность — результат неточности данных: при внимательной оценке анамнеза пробандов выявляется, что семейная агрегация ПНЯ значительно менее распространена. В нидерландском исследовании Y.M. van Kasteren [12] обследованы 63 пациентки с идиопатическим ПНЯ. Частота семейной формы составила 12,7%. Риск развития ПНЯ у других родственниц при семейной форме синдрома варьирует от 100% (полная пенетрантность) до 1% (как при спорадических случаях).

Как правило, этиология заболевания остается неизвестной — в структуре заболеваемости доминирует идиопатическая ПНЯ. Спорадическое развитие идиопатической ПНЯ наблюдается в 81—87,3% случаях, семейная агрегация — в 12,7—19% [12, 13]. Генетические факторы предполагаются при агрегации 2 случаев ПНЯ в семье и более [12]. Наследственные заболевания подразделяют на 3 типа:

- хромосомные заболевания, которые обусловлены отсутствием, избытком или нарушением структуры хромосом, что значительно нарушает функцию многих генов (синдром Шерешевского—Тернера);

- моногенные заболевания, вызванные мутацией единственного гена. Для этих болезней характерно менделевское наследование — аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное и X-сцепленное;

- полигенные заболевания, которые обус-



Этиологическая классификация  
преждевременной недостаточности яичников

1. Идиопатическая
2. Аутоиммунная, включая аутоиммунный полигландулярный синдром (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy — APECED*) вследствие мутации гена *AIRE*
3. Дефекты X-хромосомы:
  - синдром Шерешевского—Тернера
  - синдром ломкой X-хромосомы (премутация гена *FMR1*)
4. Моногенные мутации  
Синдромы:
  - галактоземия; рецессивный тип наследования
  - блефарофимоз (*blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome — BPES*); доминантный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой
  - псевдогипопаратиреоз (*PHP*, тип Ia); отцовский импринтинг
  - лейкодистрофия (*EIF2B*); аутосомно-рецессивный тип наследованияИзолированные дефекты:
  - мутация гена рецептора фолликулостимулирующего гормона — ФСГ (*FSHR*); рецессивный тип наследования
  - мутация гена рецептора лютеинизирующего гормона — ЛГ (*LHR*); рецессивный тип наследования
  - мутация гена ингибина А (*INHА*)
  - мутация гена актора транскрипции *forkhead (FOXL2)*, ассоциированная с блефарофимозом (*blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome — BPES*); доминантный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой
5. Ятрогенная:
  - оперативное удаление яичников
  - химиотерапия
  - лучевая терапия
6. Вирусные инфекции (краснуха, опоясывающий герпес, или *herpes zoster*, цитомегаловирусная инфекция)

ловлены взаимодействием нескольких генов и внешних факторов.

При ПНЯ довольно часто представлен нормальный кариотип (46, XX), аномалии кариотипа выявляются только у 2,4—13% женщин моложе 30 лет. Наиболее типичны моносомия (X0), делеции и транслокации X-хромосомы, что позволяет иметь спонтанный пубертат 3—7% больных с синдромом Шерешевского—Тернера. Случаи самостоятельного наступления беременности при синдроме Шерешевского—Тернера крайне редки. Типичный вариант формирования гонад для больных синдромом Шерешевского—Тернера в период внутриутробного развития заключается в следующем: закладка герминативных клеток происходит нормально, с 20-й недели начинается ускоренное истощение фолликулярного пула, и согласно одной гипотезе, уже к рождению фолликулы в яичниках отсутствуют, согласно другой — атрезия завершается к началу пубертатного периода, и яичники представляют собой тяжи (*streak*). Очевидно, что для развития и функционирования яичников необходи-

мы 2 полноценные X-хромосомы. Критические регионы формирования ПНЯ располагаются в области короткого плеча X-хромосомы Xp 11.2—22.1 [14], и в 2 регионах длинного плеча *POF1* в области Xq26—q28 [15] и *POF2* в Xq13—q21 [16]. Почти 50% случаев первичной аменореи — результат аномалий кариотипа; при манифестации ПНЯ в возрасте 30—39 лет по типу вторичной аменореи аномалии кариотипа исключительно редки [17].

Семейные случаи ПНЯ у пациенток с нормальным кариотипом позволяют предположить их моногенный характер (обусловленный мутацией одного гена). Заинтересованные гены — аутосомные, участвующие в регуляции дифференцировки и функции гонад: ген аутоиммунного регулятора (*AIRE*), ген рецептора к ФСГ (*FSHR*), ген ингибина А (*INHА*), ген костного морфогенетического белка 15 (*BMP15*), ген фактора транскрипции *forkhead (FOXL2)*, ген галактоза-1-фосфат уридилтрансферазы (*GALT*), семейство генов, ассоциированных с лейкодистрофией и овариальной недостаточностью (*EIF2B*). При анализе родословных

наиболее часто встречается аутосомно-доминантный сцепленный с полом тип наследования или сцепленный с X-хромосомой с неполной пенетрантностью, аутосомно-рецессивный тип наследования менее типичен [12, 13].

Грань между нормальной вариабельностью генов и мутацией довольно прозрачна. Ярким примером условности границ между нормой и патологией является вариабельность числа тринуклеотидных повторов (CGG) гена *FMR1*, расположенного на длинном плече X-хромосомы в области Xq27.3. Экспансия тринуклеотидных повторов (CGG) гена *FMR1* стала классическим примером данного феномена и поводом для введения понятия «премутация».

Ген *FMR1* ответственен за дифференцировку примордиальных герминативных клеток, синтез трансмембранного белка, участвующего в антипролиферативных процессах и механизмах адгезии. *FMR1* — ген, участвующий в развитии синдрома хрупкой X-хромосомы FraXA (fragile X syndrome). Термин «хрупкая X-хромосома» означает, что X-хромосома при выращивании лимфоцитов на обедненной фолиевой кислотой среде выглядит как бы разломанной в длинном плече [18]. Причиной «ломкости» служит возрастание числа (экспансия) тринуклеотидного повтора CGG, локализованного в 1-м экзоне *FMR1*. У здоровых людей число тринуклеотидных повторов CGG, находится в пределах от 7 до 60. При возрастании числа повторов от 60 до 200 отмечается состояние премутации FraXA. В процессе образования половых клеток у женщин, в отличие от мужчин, число повторов CGG может резко возрасти (экспансия). Следовательно, если в результате экспансии число повторов превысит 200, у матери с премутацией FraXA может родиться больной ребенок. Увеличение числа повторов CGG более 200 сопровождается аномальным метилированием промотора и резким подавлением гена *FMR1* на X-хромосоме. Экспрессия белка FMRP у пораженных лиц резко снижена и составляет от 1 до 70% от необходимого количества. Синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина—Белл) — самая распространенная причина семейной формы задержки умственного развития (встречается у 10% лиц с умственной отсталостью), его распространенность среди мужчин в популяции составляет 1:4000. Ранее считалось, что

при наличии премутации специфические клинические проявления отсутствуют, однако уже очевидно, что при премутации наблюдаются легкие познавательные и/или поведенческие нарушения, преждевременное истощение яичников и у носителей старшего возраста нейродегенеративные нарушения (fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome — FXTAS). Легкое снижение интеллекта отмечается у 35% женщин-носительниц аномального метилирования гена *FMR1*.

Премутация FraXA (аномальное метилирование гена *FMR1*) имеется у 6% женщин с преждевременным истощением яичников и нормальным кариотипом (46, XX): 14% пациенток с семейной агрегацией ПНЯ и 2% пациенток при спорадической ПНЯ [19, 20]. Консультация генетика и анализ семейного анамнеза проводятся как в случаях семейной агрегации ПНЯ, так и при синдроме хрупкой X-хромосомы, задержке умственного развития неясной этиологии, задержке развития ребенка или при синдроме тремора/атаксии [7, 21]. Женщины с аномальным метилированием гена *FMR1* входят в группу риска рождения ребенка с задержкой умственного развития, однако именно они относятся к 5—10% пациенток с ПНЯ, которым удается добиться спонтанной беременности. Проведение молекулярно-генетического анализа гена *FMR1* является стандартным методом и доступно в клинической практике.

При спорадическом ПНЯ отсутствуют как клинико-экономическая эффективность, так и этические, юридические или социальные причины, объясняющие целесообразность молекулярно-генетического исследования. Допустимо обследование этих пациенток в исследовательских центрах, где изучение генетики ПНЯ финансируется из других источников. К таким редким генетическим причинам семейных форм ПНЯ, для которых молекулярно-генетическое исследование в спорадических случаях не показано, относятся мутации, вовлекающие гены *FSHR*, *GALT*, *FOXL2*, *INHA*, *EIF2B*, *BMP15*<sup>1</sup> и *AIRE*<sup>2</sup> [22—32].

Приблизительно у 4% женщин с кариотипом 46, XX ПНЯ — следствие аутоиммунной деструкции тканей, участвующих в стероидогенезе [33, 34]. Аутоиммунный лимфоцитарный

<sup>1</sup> Экспрессия овоцитом факторов роста и дифференцировки — CDF9 и BMP15 — необходима для инициации пролиферации клеток гранулезы (примеч. автора).

<sup>2</sup> Гипотетический белок аутоиммунного регулятора-1 AIRE предполагается в качестве одного из факторов в развитии большинства аутоиммунных заболеваний, в частности аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС). АПС представляет собой первичное поражение аутоиммунным процессом 2 периферических эндокринных желез или более, приводящее, как правило, к их недостаточности, и часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза (примеч. автора).





овофорит, приводящий к нарушению стероидогенеза в яичниках, довольно четко ассоциирован с надпочечниковой недостаточностью аутоиммунного генеза (аддисонова болезнь, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность — 1-ХНН) [33, 35]. В общей массе число пациенток с ПНЯ, вызванным аутоиммунным повреждением, невелико (4%), однако эта группа больных должна быть четко идентифицирована: именно у них имеется риск развития потенциально угрожающего жизни состояния — 1-ХНН [34, 36—38]. При сочетании ПНЯ и 1-ХНН аутоиммунного генеза манифестация аутоиммунного заболевания в 9 из 10 случаев начинается именно с овариальной недостаточности [39]. В клинической практике представляет несомненный интерес возможность уточнения аутоиммунного характера ПНЯ с прогностической целью: развитие ПНЯ в качестве самостоятельной патологии или его развитие в рамках АПС.

Аутоиммунный характер заболевания может быть установлен при выявлении органоспецифических аутоантител<sup>1</sup>, методом непрямой иммунофлюоресценции. Специфические маркеры для обнаружения антител к ферментам стероидогенеза в яичниках в настоящее время отсутствуют [40, 41]. Определение антител к ферментам надпочечникового стероидогенеза позволяет не только выявить женщин с субклиническими формами 1-ХНН до развития острой надпочечниковой недостаточности, но и идентифицировать тех, у кого высок риск ее развития в ближайшем будущем [42, 43].

У 2% пациенток при преждевременном истощении яичников имеется бессимптомная 1-ХНН с реальным риском развития острой надпочечниковой недостаточности. Отсутствие адекватной терапии 1-ХНН во время беременности связано с высокой вероятностью тяжелых осложнений у плода и матери (пренатальная гибель плода и острая надпочечниковая недостаточность у матери в послеродовом периоде) [44]. Принципиально важно своевременное выявление 1-ХНН при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.

В качестве скринингового теста достаточно простого определения экскреции суточного кортизола с мочой. Однократное определение уровня кортизола в сыворотке крови неинформативно: кортизол относится к гормонам стресса, и при проведении однократного исследования результат может быть завышен. Однократное определение кортизола в сыворотке крови обладает низкой чувствительнос-

тью и специфичностью [34]. Стимуляционный тест с адренокортикотропным гормоном (АКТГ) предназначен для диагностики, а не для скрининга. При использовании в качестве скринингового стимуляционный тест с АКТГ дает ложноположительные результаты с той же частотой, с которой позволяет выявить 1-ХНН в данной популяции [34]. Поэтому стимуляционный тест с АКТГ должен быть использован в качестве диагностического при начальных клинических проявлениях 1-ХНН или при наличии антител к ферментам надпочечникового стероидогенеза (P450c17, P450scс, P450c21). При наличии маркеров аутоиммунной деструкции кфп надпочечников женщина должна быть направлена к эндокринологу для уточнения функционального резерва.

Этиологию преждевременного истощения яичников не удается идентифицировать даже после полного обследования почти в 80% случаев.

### Диагностика и мониторинг

Манифестация ПНЯ в большинстве случаев происходит по типу вторичной аменореи. Молодые женщины с задержкой очередной менструации более чем на 3 мес заслуживают соответствующего внимания при первом же посещении врача [45]. В то же время своевременность выявления ПНЯ представляет реальную клиническую проблему: более 50% пациенток с вторичной аменореей посещают 3 различных специалистов и более, прежде чем их направят на лабораторные исследования [46].

Четкие диагностические критерии преждевременного истощения яичников до настоящего времени не разработаны, в клинической практике приходится ориентироваться на наличие аменореи (не менее 4 мес) в сочетании с увеличением уровня ФСГ до 40 МЕ/л в сыворотке крови [47—49]. Повышенный уровень ФСГ не может быть единственным критерием диагностики необратимого прекращения функции яичников даже при аменорее более 4 мес [47, 50]. Более того, повышение уровня ФСГ не является свидетельством истощения фолликулярного пула и не эквивалентно необратимому прекращению функции яичников [51]. В обсуждаемом контексте «истощение» яичников означает лишь периодическое и непредсказуемое нарушение созревания фолликулов и эпизоды аменореи, которые могут продолжаться годами у почти 50% молодых женщин с ПНЯ [17, 47,

<sup>1</sup> Антитела к P450c17, P450scс, P450c21 — маркеры аутоиммунной деструкции коры надпочечников (примеч. автора).

50, 52, 53]. Парадокс состоит в том, что при наличии сохранных фолликулов в яичниках и высокой концентрации гонадотропинов фолликулы в большинстве случаев не функционируют, и восстановление овуляции совершенно непредсказуемо: описана пациентка с ПНЯ, у которой регулярная овуляция возобновилась после аменореи, которая продолжалась 8 лет [17, 50]. Прогностических маркеров возможности восстановления овуляции или наступления беременности при ПНЯ не существует.

Первый этап диагностики включает определение уровня хорионического гонадотропина человека — ХГЧ (исключение беременности), пролактина, ФСГ и тиреотропного гормона (ТТГ). Если ФСГ у женщин моложе 40 лет находится в диапазоне, характерном для менопаузы, то для подтверждения гипогонадизма тест повторяют вместе с измерением уровня эстрадиола ( $E_2$ ). Количественное определение ФСГ и  $E_2$  в сыворотке крови полностью заменяет неспецифичный прогестинный тест (результат которого зависит только от величины м-эхо и будет всегда положительным при м-эхо более 4 мм, независимо от причины аменореи). Поскольку дефицит эстрогенов может быть временным, при последующем повторении теста большинство пациенток ответят менструальноподобной реакцией на прогестин, что может быть источником диагностических ошибок [17].

Диагностическая лапароскопия и биопсия яичников полностью лишены смысла — даже наличие фолликулов в яичнике не гарантирует их последующего полноценного развития, если они не отвечают на стимуляцию ФСГ.

Построение беседы с пациенткой о сути ее заболевания определяет степень ее эмоциональной реакции: после осознания диагноза наступает период эмоционального опустошения. Поэтому диагноз сообщается в максимально корректной форме, тщательно продуманно, с нотами сочувствия. Безусловно, необходимо дать время для преодоления эмоционального воздействия самого диагноза. Важно сделать акцент на возможность спонтанной ремиссии: восстановления овуляции и наступления беременности, что характерно для ПНЯ и явно отличает ее от естественной менопаузы. В качестве мониторинга при ПНЯ оптимально амбулаторное наблюдение с проведением лабораторных исследований в динамике.

### Ведение больных с преждевременной недостаточностью яичников

Здоровье — состояние полного физичес-

кого, умственного, духовного и социального благополучия. Диагноз ПНЯ может негативно повлиять на все перечисленные аспекты. Далее в статье обсуждаются терапевтические меры при спорадическом истощении яичников у пациенток с нормальным кариотипом (46, XX). Женщины с хромосомными нарушениями или аномальным метилированием гена FMR1 имеют особенности, которые не входят в нашу дискуссию.

**Эмоциональное состояние.** После уточнения диагноза большинство женщин нуждаются в эмоциональной поддержке, но лишь немногие решаются обратиться за помощью самостоятельно. Данный факт должен восприниматься как руководство к действию: врач может сделать первый шаг к разговору. Простое утверждение «многие пациентки с ПНЯ чувствуют, что им сложно примириться с диагнозом и принять его эмоционально» может положительно настроить на эффективную беседу. Безусловно, пациентки чувствуют, что им могут оказать эмоциональную поддержку, что облегчает необходимый диалог. Степень стресса при сообщении диагноза сравнима с известием о смерти близкого родственника. Чувства потери и горя, сопровождаемые физическим дискомфортом (приливы, нарушения сна и другими проявлениями дефицита  $E_2$ ), создают весьма специфическое состояние. Чувства гнева, печали, вины и унижения могут превалировать над соматическими проблемами, поскольку пациентки осознают значение диагноза как потерю фертильности. Четкая взаимосвязь между ПНЯ и степенью стресса делает обязательной заботу о психологическом состоянии пациенток [54].

Молодые женщины эмоционально совершенно неподготовлены к диагнозу ПНЯ. Как ни странно, похожие чувства испытывают и уже ожидающие физиологического завершения репродуктивной функции 50-летние женщины при наступлении естественной менопаузы (прекращение фертильности, изменение внешности, сексуальности, старение, ожидание влияния на состояние здоровья последствий длительного дефицита эстрогенов). Как при любом диагнозе, радикально изменяющем привычный образ жизни, пациентки с ПНЯ могут испытывать ощущение потери собственного контроля над своей жизнью и чувство абсолютной беспомощности. Задача лечащего врача — максимально нивелировать негативные переживания. Фактически роль врача занимает ключевое место при адаптации пациентки к диагнозу.

Необходимо принимать во внимание, что пациентка сама является источником ценной



информации, позволяющей оценить степень ее поддержки социальным окружением (семья и круг общения). Большинство женщин с ПНЯ испытывают душевный подъем после встречи с другими женщинами с аналогичным заболеванием, поэтому оптимально создание групп поддержки пациенток, позволяющих формировать позитивное отношение к собственному заболеванию (<http://pofsupport.org>). Кроме того, поддержка профессионального психотерапевта или психолога позволит оценить уровень тревоги и склонность к депрессии, и что, наверное, наиболее важно — оценить собственные силы пациентки, необходимые для принятия заболевания. Важно оценить ПНЯ в контексте других личностных проблем пациентки. Следует продумать для некоторых пациенток применение групповой или индивидуальной психотерапии или лечение психотропными препаратами.

**Дефицит эстрогенов.** Пациентки с преждевременным истощением яичников периодически испытывают всю гамму климактерических расстройств: вазомоторные нарушения, нарушения сна, раздражительность и сухость влагалища. Несмотря на то что дефицит эстрогенов является временным и периодически сменяется эпизодами функциональной активности яичников, наблюдаются снижение качества костной ткани и увеличение риска развития остеопороза, формирование сердечно-сосудистой патологии [55—58]. После публикаций по итогам WHI<sup>1</sup> некоторые пациентки могут настороженно отнестись к рекомендации принимать половые стероиды. Следует расставить правильные акценты: результаты WHI применимы только для женщин с длительной постменопаузой (т.е. для старшей возрастной группы) и абсолютно неверно экстраполировать их на молодых женщин с ПНЯ. По сравнению с женщинами аналогичного возраста с нормально функционирующими яичниками, при ПНЯ молодые женщины испытывают патологический дефицит эстрогенов. Согласно нашему мнению, дефицит половых стероидов, развившийся в молодом возрасте, предполагает существенно больший риск формирования патологии, чем гипотетический риск, связанный с применением ЗГТ половыми стероидами, полностью идентичными синтезируемым в яичниках. **ЗГТ возмещает дефицит собственных половых гормонов, подобно тому, как инсулинотерапия возмещает дефицит собственного**

**инсулина при сахарном диабете 1-го типа.**

**В возрасте около 50 лет пациентки с ПНЯ переходят в категорию обычных женщин в постменопаузе, и в дальнейшем к ним применяются стандартные схемы наблюдения и лечения. Анализ риска и преимуществ ЗГТ для женщин в постменопаузе существенно отличается от применения ЗГТ молодыми пациентками с преждевременным истощением яичников, что необходимо разъяснить пациенткам. Поскольку при ПНЯ существенно возрастает риск развития остеопороза, в дополнение к ЗГТ необходимо обеспечить достаточное потребление кальция (ежедневно 1200—1500 мг/сут), потребление витамина D и достаточную физическую нагрузку.**

Проспективные исследования с целью выбора идеальной стратегии применения ЗГТ молодыми женщинами при ПНЯ отсутствуют. В данном случае выбор и режим назначения препаратов предоставляет возможность индивидуализации ЗГТ.

Большинство пациенток добиваются хороших результатов при использовании пероральных препаратов, содержащих  $E_2$ . Оптимально использование препаратов для ЗГТ, содержащих дозу  $E_2$ , эквивалентную 2 мг/сут при пероральном приеме (100 мкг/сут  $E_2$  при использовании пластыря, 1,25 мг/сут конъюгированных эстрогенов). Данную дозу (2 мг  $E_2$ ) можно считать полноценной эффективной, обеспечивающей физиологическое замещение  $E_2$  у молодых женщин. Пластырь, выделяющий ежедневно 100 мкг  $E_2$  (аналогично 2 мг/сут  $E_2$  при пероральном приеме), назначается женщинам, предпочитающим трансдермальный путь введения. Этот путь введения позволяет избежать эффекта первого прохождения через печень. Такая доза позволяет достигнуть содержания  $E_2$  100 пг/мл в сыворотке крови, что практически идентично среднему уровню  $E_2$  (104 пг/мл) у женщин с нормально функционирующими яичниками [59, 60].

Прием эстрогенов комбинируется с циклическим приемом прогестиннов: дидрогестерона (10 мг/сут), медроксипрогестерона ацетата (МПА 10 мг/сут), перорального микронизированного прогестерона (200 мг/сут) в течение 12 дней ежемесячно с целью индукции регу-

<sup>1</sup> Women's Health Initiative: «Инициатива — здоровье женщины», крупное проспективное исследование по оценке пользы и риска длительного применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) женщинами в постменопаузе, проведенное в США в 1998—2002 гг. (примеч. автора).

лярных ежемесячных менструальноподобных реакций<sup>1</sup>. Возможна замена дозы 10 мг дидрогестерона на эквивалентную дозу другого прогестина, позволяющую вызвать полноценную секреторную трансформацию эндометрия [61, 62]. При недостаточной дозировке или назначении прогестина реже 1 раза в месяц возможно развитие гиперплазии эндометрия [63]. Более низкие дозы прогестина позволяют снизить частоту побочных эффектов, но обуславливают необходимость дополнительного контроля. При задержке ожидаемой менструальноподобной реакции необходимо исключить беременность (тест на ХГЧ), при положительном результате терапия половыми стероидами должна быть прекращена, если женщина заинтересована в беременности, беременность должна быть пролонгирована (прерывание беременности возможно только по желанию пациентки).

Современный опыт почти 50-летнего использования ЗГТ позволил сформулировать основные принципы ее использования, сохраняющие свою актуальность и для женщин с ПНЯ: своевременное начало, применение препаратов в минимально эффективной дозе и, что наиболее важно, — использование половых стероидов, аналогичных натуральным. Для женщин с ПНЯ и сохраненной маткой наиболее рационально применение комбинированных препаратов, сочетающих эстрогены и гестагены. Подобное сочетание позволяет добиться достижения запланированных целей лечения и надежного контроля состояния эндометрия. Оправданное предпочтение натуральных эстрогенов для ЗГТ обуславливает позволяет смещать акценты выбора комбинированного препарата из имеющегося современного арсенала на свойства гестагенного компонента. Для больных с эндокринными заболеваниями выбор гестагена принципиален и нередко служит лимитирующим фактором. Гестагены, обладающие андрогенными свойствами, могут оказать негативное влияние на содержание липидов в крови, частично нивелируя снижающие эффекты эстрогенов.

Фемостон — комбинированный препарат, в состав которого входят 17 $\beta$ -эстрадиол — аналогичный синтезируемому в собственных яичниках женщины, и дидрогестерон (дюфастон) — пероральный гестаген, не обладающий андрогенными и минералокортикоидными свойствами. Благодаря своей структуре, максимально приближенной к эндогенному

прогестерону, дидрогестерон не снижает благоприятных эффектов эстрадиола. В нашем распоряжении имеется 3 различные комбинации: фемостон 2/10 и фемостон 1/10 — группа комбинированных препаратов для циклической терапии, оптимально удовлетворяющая потребностям пациенток с ПНЯ. Режим приема фемостона с последующим добавлением гестагена (28/14 дней) обеспечивает регулярные и прогнозируемые менструальноподобные кровотечения, что весьма положительно оценивается молодыми пациентками и поддерживает мотивацию на продолжение терапии. Постоянный прием дидрогестерона обеспечивает оптимальный контроль эндометрия. Фемостон 1/5 содержит 1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона, имеет монофазный режим и предназначен для непрерывной терапии в более старшем возрасте. Немаловажно и то, что данные препараты оказывают положительное влияние на состояние костной ткани. Это основные позиции, которые определяют хорошее самочувствие, и соответственно, качество жизни женщин с ПНЯ.

Класс комбинированных пероральных контрацептивов (КОК) не рекомендован в качестве ЗГТ при ПНЯ, так как КОК содержат большее количество половых стероидов, чем необходимо для физиологического замещения. Кроме того, в отличие от ЗГТ в КОК используются синтетические эстрогены, имеющие большую биологическую активность. Женщинам, не планирующим беременность, должен быть рекомендован барьерный метод контрацепции, так как прием КОК при ПНЯ не обеспечивает достаточного контрацептивного эффекта, возможно, вследствие увеличения уровня гонадотропинов при этом заболевании.

**Гипотиреоз.** Преждевременная недостаточность яичников может быть ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями [64]. Приблизительно у 20% женщин с идиопатическим ПНЯ развивается гипотиреоз аутоиммунного генеза [65]. После подтверждения диагноза ПНЯ необходимо определить уровень ТТГ и наличие антител к тироксинпероксидазе (АТ-ТПО).

**Надпочечниковая недостаточность.** Как уже было отмечено, приблизительно у 4% женщин со спорадической формой ПНЯ имеются антитела к ферментам стероидогенеза в надпочечниках, что свидетельствует о риске развития аутоиммунного 1-ХНН — потенциально фатального заболевания [34]. Молодые жен-

<sup>1</sup> Защита эндометрия и имитация менструального цикла (примеч. автора).





щины с ПНЯ, у которых не проведена оценка функционального состояния надпочечников (определение уровня кортизола в суточной моче), составляют группу риска развития острой надпочечниковой недостаточности и осложнений беременности [44, 65].

**Дефицит андрогенов.** Для женщины с ПНЯ типичен дефицит андрогенов, однако клиническое значение данного факта остается неясным [66—68]. Имеющейся в нашем распоряжении информации недостаточно, для того, чтобы обсуждать необходимость заместительной терапии андрогенами.

**Синдром сухих глаз.** При ПНЯ у пациенток с нормальным кариотипом (46, XX) заметно увеличена распространенность синдрома сухих глаз: по сравнению с 3% женщин контрольной группы почти 20% женщин с ПНЯ отмечают признаки, соответствующие диагностическим критериям синдрома сухих глаз [69]. Механизм развития синдрома сухих глаз остается неясным. Пациенток с соответствующими проблемами необходимо направить для диагностики и лечения к специалисту. Мнения относительно влияния терапии эстрогенами на течение данной патологии противоречивы — от констатации положительного эффекта и улучшения состояния глаз, до негативного влияния и субъективного ухудшения [70, 71].

**Другие аутоиммунные заболевания.** Гипотиреоз и 1-ХНН — наиболее частые аутоиммунные заболевания, ассоциированные с ПНЯ. Существенно реже встречаются другие аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка и тяжелая миастения [64]. Лабораторная диагностика данных аутоиммунных заболеваний должна проводиться только при наличии клинических показаний.

**Репродуктивное здоровье.** Пациентки с преждевременным истощением яичников, как правило, не осведомлены о наличии шансов на самопроизвольное наступление беременности: вероятность собственной беременности составляет не менее 5—10%, диагноз ПНЯ не исключает наступления беременности [72]. Шансы на восстановление репродуктивной функции и достижение беременности, безусловно, невысоки, однако в настоящее время полностью отсутствует эффективная терапия,

позволяющая улучшить прогноз при восстановлении фертильности. «Загадочные» нарушения функции яичников (временное угасание и последующее восстановление) совершенно непредсказуемы; поэтому бесполезны любые попытки повлиять на развитие фолликулов. Пациентки, заинтересованные в беременности, должны планировать интимные отношения 2—3 раза в неделю для того, чтобы обеспечить постоянное присутствие жизнеспособных сперматозоидов, рассчитывая на наступление одной из совершенно непредсказуемых овуляций.

ЗГТ или использование КОК не предотвращают наступление беременности. Для того чтобы предупредить длительное влияние экзогенных половых стероидов на плод, пациентки должны вести менструальный календарь и самостоятельно проводить тест на беременность при задержке менструальноподобной реакции.

После достижения адекватной компенсации эндокринных нарушений и решения эмоциональных проблем супружеская пара готова перейти к планированию семьи. Должно пройти достаточно времени для эмоционального восстановления и принятия решения об альтернативных методах планирования семьи, в том числе об использовании вспомогательных репродуктивных технологий, например экстракорпорального оплодотворения с донорской яйцеклеткой. Одним из вариантов может быть длительное ожидание собственной беременности. Неудачи весьма болезненно переносятся пациенткой, поэтому следует избегать схем лечения с недоказанной эффективностью. Необходимо помнить о реальном риске нарушить развитие собственной беременности или помешать ее наступлению при неоправданном вмешательстве.

### Заключение

Молодые женщины, у которых развивается спонтанное истощение яичников ПНЯ, обладают уникальными особенностями и нуждаются в специфической терапии. Данное состояние отлично от физиологической постменопаузы. Подобные пациентки должны наблюдаться хорошо осведомленными в проблеме специалистами, обладающими достаточными знаниями и владеющими психотерапевтическими навыками.

### Литература

1. De Moraes-Ruehsen M., Jones G.S. Premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1967; 18: 440—461.
2. Bione S., Rizzolio F., Sala C. Mutation analysis of two candidate genes for premature ovarian failure, DACH2 and POF1B. *Hum Reprod* 2004; 19: 2759—2766.
3. Jones G.S., de Morales-Ruehsen M. A new syndrome of amenorrhea in association with hypogonadotropism and apparently normal follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 597.
4. Laml T., Schulz-Lobmeyr L.A. Ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1997; 30: 100—105.

- ovarian failure: etiology and prospects. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 292—302.
5. 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.
  6. Christin-Maitre S., Bouchard P. Genes and ovarian insufficiency. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999; 60: 118—122.
  7. Hagerman R.J., Leavitt B.R., Farzin F. et al. Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the FMR1 premutation. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1051—1056.
  8. WHO Scientific Group on Research on the Menopause, 1996.
  9. Rymer J., Morris E.P. Menopausal symptoms. *BMJ* 2000; 321:1516—1519 (16 Dec).
  10. Cramer D.W., Xu H., Harlow B.L. Family history as a predictor of early menopause. *Fertil Steril* 1995; 64: 740—745.
  11. Gosden R.G., Treloar S.A., Martin N.G. Prevalence of premature ovarian failure in monozygotic and dizygotic twins. *Hum Reprod* 2007; 22: 610—615. Epub 2006 Oct 25.
  12. van Kasteren Y.M. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod* 1999; 14: 2455—2459.
  13. Davis J.C. Female sex preponderance for idiopathic familial premature ovarian failure suggests an X chromosome defect: opinion. *Hum Reprod.* 2000; 15: 2418—2422.
  14. Zinn A.R., Tonk V.S., Chen Z. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1757—1766.
  15. Davison R.M., Quilter C.R., Webb J. A familial case of X chromosome deletion ascertained by cytogenetic screening of women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998; 13: 3039—3041.
  16. Powell C.M., Taggart R.T., Drumheller T.C. Molecular and cytogenetic studies of an X; autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and a review of the literature. *Am J Med Genet* 1994; 52: 19—26.
  17. Rebar R.W., Erickson G.F., Yen S.S.C. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril* 1982; 37: 35—41.
  18. Марченко Л.А., Залетаев Д.В. Генетическая гетерогенность преждевременного истощения яичников и наследственные факторы ранней менопаузы. *Пробл репрод* 2007; 1: 6—12.
  19. Marozzi A., Vegetti W., Manfredini E. et al. Association between idiopathic premature ovarian failure and fragile X premutation. *Hum Reprod* 2000; 15: 197—202.
  20. Sherman S L. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 97: 189—194.
  21. Hagerman R.J., Hagerman P.J. The fragile X premutation: into the phenotypic fold. *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12: 278—283.
  22. Aittomaki K., Lucena J.L.D., Pakarinen P. et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995; 82: 959—968.
  23. Aittomaki K., Herva R., Stenman U.H. et al. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *JCE&M* 1996; 81: 3722—3726.
  24. Kaufman F.R., Kogut M.D., Donnell G.N. et al. Hypergonadotropic hypogonadism in female patients with galactosemia. *N Engl J Med* 1981; 304: 994—998.
  25. Crisponi L., Deiana M., Loi A. et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet* 2001; 27: 159—166.
  26. Bodega B., Porta C., Crosignani P.G. et al. Mutations in the coding region of the FOXL2 gene are not a major cause of idiopathic premature ovarian failure. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 555—557.
  27. De Baere E., Dixon M.J., Small K.W. et al. Spectrum of FOXL2 gene mutations in blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus (BPES) families demonstrates a genotype—phenotype correlation. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1591—1600.
  28. Fogli A., Rodriguez D., Eymard-Pierre E. et al. Ovarian failure related to eukaryotic initiation factor 2B mutations. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1544—1550.
  29. Di Pasquale E., Beck-Peccoz P., Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 106—111.
  30. Ahonen P., Myllarniemi S., Sipila I. et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322: 1829—1836.
  31. Nagamine K., Peterson P., Scott H.S. et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997; 17: 393—398.
  32. The Finnish—German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *Nat Genet* 1997; 17: 399—403.
  33. Hoek A., Schoemaker J., Drexhage H.A. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocrinol Rev* 1997; 18: 107—134.
  34. Bakalov V.K., Vanderhoof V.H., Bondy C.A. et al. Adrenal antibodies detect asymptomatic autoimmune adrenal insufficiency young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2002; 17: 2096—2100.
  35. Irvine W.J., Chan M.M.W., Scarth L. et al. Immunological aspects of premature ovarian failure associated with idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1968; 2: 883—890.
  36. Chen S., Sawicka J., Betterle C. et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease, and premature ovarian failure. *JCE&M* 1996; 81: 1871—1876.
  37. Betterle C., Rossi A., Dalla Pria S. et al. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 35—43.
  38. Falorni A., Laureti S., Candeloro P. et al. Steroid-cell autoantibodies are preferentially expressed in women with premature ovarian failure who have adrenal autoimmunity. *Fertil Steril* 2002; 78: 270—279.



39. Turkington R.W., Lebovitz H.E. Extra-adrenal endocrine deficiencies in Addison's disease. *Am J Med* 1967; 43: 499—507.
40. Wheatcroft N.J., Salt C., Milford-Ward A. et al. Identification of ovarian antibodies by immunofluorescence, enzymelinked immunosorbent assay or immunoblotting in premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1997; 12: 2617—2622.
41. Novosad J.A., Kalantaridou S.N., Tong Z.B. et al. Ovarian antibodies as detected by indirect immunofluorescence are unreliable in the diagnosis of autoimmune premature ovarian failure: a controlled evaluation. *BMC Womens Health* 2003; 3: 2.
42. Betterle C., Volpato M., Rees S.B. et al. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical Addison's disease. *JCE&M* 1997; 82: 932—938.
43. Betterle C., Volpato M., Pedini B. et al. Adrenal-cortex autoantibodies and steroid-producing cells autoantibodies in patients with Addison's disease: comparison of immunofluorescence and immunoprecipitation assays. *JCE&M* 1999; 84: 618—622.
44. Ambrosi B., Barbetta L., Morricone L. Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 698—702.
45. Stenchever M.A., Droegemueller W., Herbst A.L. et al. Primary secondary amenorrhea. In: Stenchever MA, Droegemueller W., Herbst A.L., Mishell D.R.J., eds. *Comprehensive gynecology*. St. Louis: Mosby, 2001: 1099—1123.
46. Alzubaidi N.H., Chapin H.L., Vanderhoof V.H. et al. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 720.
47. Rebar R.W., Connolly H.V. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990; 53 :804—810.
48. Nelson L.M., Kimzey L.M., White B.J. Gonadotropin suppression for the treatment of karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure: a controlled trial. *Fertil Steril* 1992; 57: 50.
49. Anasti J.N. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998; 70: 1—15.
50. Nelson L.M., Anasti J.N., Kimzey L.M. et al. Development of luteinized Graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *JCE&M* 1994; 79: 1470 —1475.
51. Goldenberg R.L., Grodin R.L., Rodbard D. Gonadotropins women with amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 1003—1009.
52. Conway G.S., Kaltsas G., Patel A. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 65: 337—341.
53. Taylor A.E., Adams J.M., Mulder J.E. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy women with hypergonadotropic amenorrhea. *JCE&M* 1996; 81: 3615—3621.
54. Liao K.L., Wood N., Conway G.S. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000; 21: 167—174.
55. Ohta H., Sugimoto I., Masuda A. et al. Decreased bone mineral density associated with early menopause progresses for at least ten years: cross-sectional comparisons between early and normal menopausal women. *Bone* 1996; 18: 227—231.
56. Anasti J.N., Kalantaridou S.N., Kimzey L.M. et al. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 12—15.
57. Jacobsen B.K., Knutsen S.F., Fraser G.E. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 303—307.
58. de Kleijn M.J., van der Schouw Y.T., Verbeek A.L. et al. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 339—345.
59. Mishell D.R. Jr, Nakamura R.M., Crosignani P.G. et al. Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111: 60—65.
60. Chetkowski R.J., Meldrum D.R., Steingold K.A. et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314: 1615—1620.
61. Gibbons W.E., Moyer D.L., Lobo R.A. et al. Biochemical and histologic effects of sequential estrogen/progestin therapy on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 456—461.
62. Hertz R. Comments. In: Villee C.A., ed. *Control of ovulation*. New York: Pergamon Press, 1961: 221.
63. Bjarnason K., Cerin A., Lindgren R. et al. Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. *Scandinavian Long Cycle Study Group. Maturitas* 1999; 32: 161—170.
64. LaBarbera A.R., Miller M.M., Ober C. et al. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol* 1988; 16: 115—122.
65. Kim T.J., Anasti J.N., Flack M.R. et al. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 777—779.
66. Hartmann B.W., Kirchengast S., Albrecht A. et al. Androgen serum levels in women with premature ovarian failure compared to fertile and menopausal controls. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 44: 127—131.
67. Elias A.N., Pandian M.R., Rojas F.J. Serum levels of androstenedione, testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients with premature ovarian failure to age-matched menstruating controls. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43: 47—48.
68. Doldi N., Belvisi L., Bassan M. et al. Premature ovarian failure: steroid synthesis and autoimmunity. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 23—28.
69. Smith J.A., Vitale S., Reed G.F. et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 151—156.
70. Jensen A.A., Higginbotham E.J., Guzinski G.M. et al. A survey of ocular complaints in postmenopausal women. *J Assoc Acad Minor Phys* 2000; 11: 44—49.
71. Schaumberg D.A., Buring J.E., Sullivan D.A. et al. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001; 286: 2114—2119.
72. 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.

Поступила 20.04.07