



# РУКОВОДСТВО ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО РЕПРОДУКЦИИ И ЭМБРИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА (ESHRE): ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ\*

## ВВЕДЕНИЕ

В данном руководстве Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) по ведению женщин с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) представлены советы по менеджменту женщин как с первичной так и вторичной ПНЯ, основанные на наилучшей практике. Популяцию пациенток составляют женщины моложе 40 лет (в том числе с синдромом Тернера) и женщины старше 40 лет, у которых заболевание началось до этого возраста.

Кроме того, это клиническое руководство дает рекомендации по первоначальной оценке и ведению женщин с ПНЯ. Первоначальная оценка включает в себя диагностику, оценку причинно-следственной связи и базовую оценку, а тактика ведения – гормональное лечение. Поскольку ПНЯ, помимо гинекологических проблем, оказывает отрицательное влияние на здоровье, это также описано в данном руководстве. Последствия ПНЯ и варианты лечения затрагивают следующие сферы: фертильность и контрацепция, здоровье костной системы, сердечно-сосудистые нарушения, психосексуальная, психологическая и неврологическая функции.

Кроме того, обсуждаются вопросы индукции полового созревания, продолжительность жизни и последствия для родственниц женщин с ПНЯ.

Представленное руководство ограничено темой ПНЯ и не затрагивает женщин с низким овариальным резервом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Руководство разработано в соответствии с надлежаще документированной методологией, универсальной для руководств ESHRE (Vermeulen и др., 2014).

Группой по разработке руководства был сформулирован 31 ключевой вопрос, структурированный в формате PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) – «Паци-

ент, вмешательство, сравнение, результат». Для каждого вопроса был выполнен поиск в базах данных (Pubmed/Medline, Кокрановской библиотеке, PsycINFO) с момента их создания до 1 апреля 2014 г. Литературный поиск был ограничен исследованиями, опубликованными на английском языке. Данные рекомендации были написаны членами экспертной группы по разработке руководства после построения доказательных таблиц и оценки качества доказательств. Для обсуждения доказательств и рекомендаций были организованы два дополнительных совещания с целью достижения консенсуса относительно окончательных рекомендательных формулировок.

Каждой рекомендации был присвоен класс (A–D), основанный на силе доказательств (по шкале от 1++ до 4). При отсутствии доказательств Группа по разработке рекомендаций могла принять решение, исходя из описанного надлежащего практического опыта (good practice points, GPP) на основании клинической экспертизы (табл. 1).

После доработки проекта руководства на сайте ESHRE было опубликовано приглашение провести его рецензирование. Кроме того, приглашение на рецензию было выслано членам специальной Группы ESHRE по репродуктивной эндокринологии (n = 6000) и профессиональных организаций по репродуктологии человека, гинекологии, эндокринологии и менопаузе (n = 79). 398 комментариев от 34 рецензентов были обработаны методологическим экспертом и председателем Группы по разработке руководства либо путем адаптации содержания руководства и/или отклика рецензента. Процесс рецензирования был обобщен в докладе по результатам обзора, опубликованного на веб-сайте ESHRE.

## L. WEBBER

клиника университетского колледжа Лондона, Великобритания

## M. DAVIES

клиника университетского колледжа Лондона, Великобритания

## P. ANDERSON

университет Эдинбурга, Великобритания

и другие члены Группы ESHRE по преждевременной недостаточности яичников

Контакты:

Lisa Webber

[lisa.webber@uclh.nhs.uk](mailto:lisa.webber@uclh.nhs.uk)

\*Адаптированный перевод статьи из журнала Human Reproduction 31.5 (2016): 926–37, DOI: 10.1093/humrep/dew027. С полной оригинальной версией руководства и литературными источниками можно ознакомиться по ссылке: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency.aspx>

**Таблиця 1. Клас рекомендацій для первонаочної оцінки і тактики ведення жінок з ПНЯ (Vermeulen і др., 2014)\***

Клас рекомендацій	Доказательства
A	Мета-аналіз, систематический обзор или несколько рандомизированных клинических исследований (РКИ) (высокого качества)
B	Мета-аналіз, систематический обзор или несколько РКИ (среднего качества) Единичное РКИ, крупное нерандомизированное исследование, исследования типа случай-контроль или когортные исследования (высокого качества)
C	Единичное РКИ, крупное нерандомизированное исследование, исследования типа случай-контроль или когортные исследования (среднего качества)
D	Неаналитические исследования, описание случая или серии случаев (высокого или среднего качества)
GPP	Експертное мнение

\* Клас рекомендацій ґрунтується тільки на силі підтверджуючих доказательств. При формулюванні сильних или слабких рекомендацій Група по розробці рекомендацій приймала во внимание силу доказательств, учитывала их преимущества и недостатки, а также предпочтения врачей и пациентов.

Руководство по ведению женщин с ПНЯ будет пересматриваться на предмет обновления через 4 года, с промежуточной оценкой необходимости обновления через 2 года после публикации.

**КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ**

Документ суммирует ключевые вопросы и рекомендации по клинической практике. Дополнительную справочную информацию и подтверждающие доказательства для каждой рекомендации можно найти в полной версии руководства на сайте ESHRE.

**Формулировка названия заболевания**

ПНЯ была впервые описана в 1942 году, и с тех пор ей присваивались разные названия и определения (Albright и др., 1942). В исследованиях и клинической практике для описания этого состояния следует использовать термин «преждевременная недостаточность яичников» (GPP).

**Метод распознавания ПНЯ**

Клинический синдром ПНЯ определяется потерей активности яичников в возрасте до 40 лет. ПНЯ характеризуется менструальными нарушениями (аменорея или олигоменорея) с повышенным уровнем гонадотропинов и низким уровнем эстрадиола.

**Частота ПНЯ среди населения**

Распространенность ПНЯ составляет около 1%. На ее частоту может влиять такая характеристика популяции, как этническая принадлежность.

С учетом долгосрочного влияния ПНЯ на здоровье следует направить усилия на уменьшение распространенности этого заболевания. Модифицируемые факторы могут включать:

- 1) гинекологическую хирургическую практику;
- 2) образ жизни, курение;
- 3) модифицированные схемы лечения злокачественных новообразований и хронических заболеваний.

**ДИАГНОСТИКА ПНЯ**

Вывод относительно диагностики представлен в таблице 2.

**Симптомы ПНЯ**

Врач должен расспросить женщин с олигоменореей или аменореей о симптомах, указывающих на дефицит эстрогенов в организме. Необходимо исключить ПНЯ у женщин с аменореей/олигоменореей или эстрогенодефицитными симптомами в возрасте до 40 лет (GPP).

**Исследования, необходимые для постановки диагноза ПНЯ**

Диагноз ПНЯ ставится при наличии менструальных нарушений и при подтверждении заболевания биохимическими исследованиями.

**Таблиця 2. Диагностика ПНЯ**

Диагностический тест	Значение	
	Положительный	Отрицательный
Генетические/хромосомные тесты		
Кариотипирование (для диагностики синдрома Тернера)	Направить к эндокринологу, кардиологу и генетику	Второй анализ на кариотип в эпителиальных клетках (в случае высокого клинического подозрения)
Тест на Y-хромосомный материал	Обсудить гонадоэктомию с пациенткой	
Fra-X (ломкая X-хромосома)	Направить к генетику	
Аутосомное генетическое тестирование*		
Исследование антител**		
Антитела к коре надпочечников/21-гидроксилазе	Направить к эндокринологу	Повторное тестирование при наличии клинических признаков или симптомов
TPO-Ab (антитела к тиреопероксидазе)	Ежегодное исследование тиреотропного гормона	

\* В настоящее время не показано для женщин с ПНЯ, если нет доказательств, указывающих на специфическую мутацию (например, BPES: блефарофимоз, птоз и эпикантус инверсус синдром).

\*\* ПНЯ неизвестной причины или при подозрении на иммунное нарушение.

Так как надлежащая диагностическая точность при постановке диагноза ПНЯ отсутствует, то Группа по разработке руководства рекомендует следующие диагностические критерии:

- 1) олиго/амеорея в течение как минимум 4-х месяцев;
- 2) уровень фолликулостимулирующего гормона свыше 25 МЕ/мл в двух исследованиях, выполненных с интервалом больше 4 недель (GPP).

#### **Известные причины ПНЯ и методы их исследования**

Хромосомный анализ следует проводить всем женщинам с неятрогенной ПНЯ (Bachelot и др., 2009; Rocha и др., 2011; Jiao и др., 2012; Kalantari и др., 2013) (C).

Гонадоэктомия следует рекомендовать всем женщинам с выявленным Y-хромосомным материалом (Rocha и др., 2011) (C).

Женщинам с ПНЯ показано исследование на премутацию ломкой X-хромосомы (Генетический комитет Общества акушеров и гинекологов Канады (Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) и др., 2008; Bachelot и др., 2009) (B).

Последствия премутации ломкой X-хромосомы следует обсудить до проведения тестов (GPP).

Аутосомное генетическое тестирование в настоящее время не показано женщинам с ПНЯ, если нет доказательств наличия специфической мутации (например, BPES) (GPP).

Скрининг на наличие антител 21ОН-Ab (или альтернативных антител к ткани надпочечников / 21-гидроксилазе (ACA)) следует рассматривать для женщин с ПНЯ неизвестной этиологии или при подозрении на наличие иммунных нарушений (C).

Следует направлять к эндокринологу женщин с ПНЯ при положительном исследовании на антитела 21ОН-Ab/ACA для определения функции надпочечников и исключения болезни Аддисона (Chen и др., 1996; Bakalov и др., 2002; Dal Pra и др., 2003; Husebye и Lovas, 2009) (C).

Скрининг на антитела к тиреопероксидазе (ТРО-Ab) следует проводить у женщин с ПНЯ неизвестной этиологии или при подозрении на наличие иммунных нарушений (C).

У пациенток с положительным исследованием на ТРО-Ab надлежит каждый год измерять уровень тиреостимулирующего гормона (Kim и др., 1997; Hollowell и др., 2002; Goswami и др., 2006) (C).

Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать регулярный скрининг для женщин с ПНЯ на диабет (D).

Нет никаких показаний для проведения скрининга на инфекции (Kim и др., 1997) у женщин с ПНЯ (Кокси, 2010) (D).

В рамках получения согласия на лечение следует обсудить с пациенткой возможность развития ПНЯ вследствие медицинского или хирургического вмешательства (GPP).

Хотя причинно-следственная связь между ПНЯ и курением сигарет не была доказана, оно связано с ранней менопаузой. Поэтому женщинам, склонным к ПНЯ, следует рекомендовать прекратить курение (GPP).

У значительного количества женщин с ПНЯ причина заболевания не определена, и эти пациентки относятся к имеющим необъяснимую или идиопатическую ПНЯ.

#### **Повторное исследование на антитела**

Если у женщин с ПНЯ отрицательный тест на антитела 21ОН-Ab/ACA и ТРО-Ab, нет никаких показаний для повторного тестирования в более позднем возрасте, за исключением случаев, когда у них развиваются признаки или симптомы заболеваний эндокринной системы (Betterle и др., 1997) (C).

#### **Последствия для родственников женщин с ПНЯ**

Родственникам женщин с такой премутацией, как ломкая X-хромосома, следует предложить пройти генетическое консультирование и тестирование (Генетический комитет Общества акушеров и гинекологов Канады и др., 2008; Finucane и др., 2012) (B).

Родственники женщин с неятрогенной ПНЯ, которые обеспокоены риском развития у них этого заболевания, должны быть информированы о том, что:

- 1) в настоящее время не существует проверенного прогностического исследования для выявления женщин, у которых возникнет ПНЯ, за исключением случаев обнаружения связанной с заболеванием мутации;
- 2) не существует каких-либо профилактических мер в отношении ПНЯ;
- 3) перспективным направлением является сохранение фертильности, но исследования в этой области отсутствуют;
- 4) при планировании семьи следует принимать во внимание потенциальный риск развития ранней менопаузы (GPP).

#### **ПОСЛЕДСТВИЯ ПНЯ**

##### **Последствия ПНЯ в отношении продолжительности жизни**

Отсутствие лечения ПНЯ ассоциируется с уменьшением продолжительности жизни, в значительной степени из-за сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (Ossewaarde и др., 2005; Amagai и др., 2006; Pokka и др., 2006; Hong и др., 2007; Wu и др., 2014) (C).

Женщинам с ПНЯ следует дать рекомендации относительно снижения сердечно-сосудистых факторов риска, рекомендовать не курить, регулярно заниматься физическими упражнениями и поддерживать здоровую массу тела (GPP).

##### **Последствия ПНЯ для рождаемости**

Пациенток с ПНЯ следует проинформировать о существовании небольшой вероятности спонтанных беременностей и рекомендовать использовать контрацепцию, если они хотят избежать беременности (GPP).

##### **Эффективные методы влияния на фертильность**

Женщин с ПНЯ необходимо информировать об отсутствии каких-либо способов, достоверно повышающих активность яичников и частоту естественного зачатия (van Kasteren и Schoemaker, 1999) (A).

Признанным способом влияния на фертильность у женщин с ПНЯ является донация ооцитов (Sauer и соавт, 1994; Templeton и др, 1996; Sung и др, 1997; Oyesanya и др., 2009) (C).

Следует информировать женщин, которые рассматривают возможность донации ооцитов от сестры, что данная процедура имеет высокий риск отмены цикла ЭКО (Sung и др., 1997) (С).

Для женщин с установленным диагнозом ПНЯ возможность сохранения фертильности потеряна (GPP).

### **Акушерские риски, связанные с ПНЯ**

Пациенток следует уверить в том, что спонтанные беременности после идиопатической ПНЯ, а также большинство форм химиотерапии не показали более высокого акушерского или неонатального риска в сравнении с общей популяцией (Signorello и др., 2012; Шотландская межколлегияльная организация по разработке руководств (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN), 2013) (В).

Беременность, наступившая в результате донорства ооцитов, отличается высоким риском, и такой пациентке необходимо предоставлять помощь в соответствующем акушерском отделении. Женщинам и их партнерам следует информировать акушеров о происхождении своей беременности (Pados и др., 1994; Abdalla и др., 1998; Soderstrom-Anttila и др., 1998; Nelson и Lawlor, 2011; Stoor и др., 2012) (С).

Аntenatalный скрининг анеуплоидии должен основываться на возрасте донора ооцитов (Bowman и Saunders, 1994; Donnenfeld и др., 2002) (С).

Беременность у женщин, которые прошли лучевую терапию матки, связана с высоким риском акушерских осложнений, и они должны получать помощь в соответствующем акушерском отделении (Bath и др., 1999; Larsen и др., 2004; Wo и Viswanathan, 2009; Signorello и др., 2010; SIGN, 2013) (С).

Беременность у женщин с синдромом Тернера связана с очень высоким риском акушерских и других осложнений, и такие пациентки должны получать помощь в соответствующем акушерском отделении с участием кардиолога (Bryman и др., 2011; Hadnott и др., 2011; Karnis, 2012; Hagman и др., 2013) (D).

В уходе за беременными, прошедшими лечение антрациклинами и/или прошедшими облучение сердца, должен участвовать кардиолог (Mulrooney и др., 2009; SIGN, 2013) (D).

### **Оценка готовности к беременности женщин с ПНЯ**

Женщины, у которых предполагается ПНЯ, и которые планируют донацию ооцитов, должны быть полностью обследованы перед донацией, в том числе необходимо исследовать функцию щитовидной железы и надпочечников, а также кариотип (Abdalla и др., 1998) (С).

Пациенткам, которые ранее получали лечение антрациклинами, высокими дозами циклофосфида или прошли облучение средостения, следует до беременности выполнить эхокардиографию, а также при наличии показаний направить к кардиологу (Felker и др., 2000; Gorton и др., 2000; Var и др., 2003; van Dalen и др., 2006; Altena и др., 2012) (D).

Женщин с синдромом Тернера должен обследовать кардиолог на предмет врожденных пороков сердца, такие пациентки также должны пройти общее медицинское и эндокринологическое обследование (GPP).

У женщин с ПНЯ еще до беременности необходимо определить уровень артериального давления, функцию почек и функцию щитовидной железы (Haddow и др., 1999) (С).

У некоторых женщин беременность может быть связана с настолько высоким риском, что врач может признать донацию ооцитов опасной для их жизни и соответственно неподходящей процедурой (GPP).

### **Последствия ПНЯ для здоровья костной системы**

ПНЯ связана со снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) (Ratcliffe и др., 1992; Hadjidakis и др., 1999; Park и др., 1999; Conway и др., 1996; Castaneda и др., 1997; Bakalov и др., 2003; Han и др., 2008; Michala и др., 2008; Bachelot и др., 2009; Popat и др., 2009; Freriks и др., 2011) (В).

Снижение МПКТ с высокой вероятностью указывает на то, что ПНЯ связана с дальнейшим повышенным риском переломов, хотя это и не было показано надлежащим образом (GPP).

### **Терапевтические меры по защите костной системы**

Женщины должны поддерживать здоровый образ жизни, включающий физические упражнения, направленные на снижение веса, отказ от курения и поддержание нормальной массы тела для оптимизации здоровья костной системы (GPP).

Сбалансированная диета должна содержать рекомендуемое количество кальция и витамина D. Женщинам с недостаточным потреблением витамина D и/или кальция, а также женщинам с низким показателями МПКТ могут понадобиться пищевые добавки (Bours и др., 2011; Challoumas и др., 2013) (С).

Для поддержания здоровья костной системы и профилактики остеопороза рекомендуется эстрогенозаместительная терапия, которая может позволить снизить риск переломов (Prior и др., 1997; Lindsay и др., 1980; Kanis и др., 2013) (С).

Некоторым женщинам могут подойти комбинированные оральные контрацептивы, но их воздействие на МПКТ менее благоприятно (Crofton и др., 2010) (С).

Другие фармакологические методы лечения, в том числе бисфосфонаты, следует рассматривать только совместно со специалистом по остеопорозу. Особую осторожность следует проявлять в отношении женщин, желающих забеременеть (Stevenson и др., 2005; Shapiro и др., 2011) (С).

### **Мониторинг состояния костной системы у женщин с ПНЯ**

При постановке диагноза ПНЯ, а также в ходе лечения этого заболевания важно обратить внимание на здоровье костной системы (GPP).

Целесообразность определения МПКТ при начальной диагностике ПНЯ следует рассмотреть у всех женщин с ПНЯ, но особенно при наличии дополнительных факторов риска (Kanis и др., 2013) (С).

При нормальном уровне МПКТ и начатой адекватной системной эстрогенозаместительной терапии повторная двуэнергетическая рентгеновская денситометрия не требует частого проведения (GPP).

При диагностировании остеопороза и начале заместительной терапии эстрогенами или другого лечения измерение МПКТ должно быть повторно выполнено в течение 5 лет. Снижение показателя МПКТ является поводом для пересмотра заместительной терапии эстрогенами и других потенциальных факторов. Также может понадобиться обследование специалиста по остеопорозу (GPP).

#### **Влияние ПНЯ на сердечно-сосудистую систему**

Женщины с ПНЯ находятся в группе повышенного риска развития ССЗ и должны быть информированы о факторах риска, которые можно изменить путем коррекции образа жизни (например, отказ от курения, регулирующие вес физические упражнения, нормализация массы тела) (van der Schouw и др., 1996; Cooper и Suler, 1998; Hu и др., 1999; Jacobsen и др., 1999, 2003, 2004; de Kleijn и др., 2002; Mondul и др., 2005; Atsma и др., 2006; Lokkegaard и др., 2006; Hong и др., 2007; Vaba и др., 2010; Gallagher и др., 2011; Perk и др., 2012) (B).

Все женщины с диагностированным синдромом Тернера должны быть обследованы кардиологом с опытом работы с врожденными пороками сердца (Gravholt и др., 1998; Bondy, 2008; Sharma и др., 2009) (C).

#### **Кардиопротективный эффект заместительной терапии эстрогенами**

Несмотря на отсутствие результатов лонгитудинальных (продольных) исследований, с целью контроля будущего риска ССЗ женщинам с ПНЯ настоятельно рекомендуется раннее начало заместительной гормональной терапии (ЗГТ), которая должна продолжаться как минимум до среднего возраста естественной менопаузы (Kalantaridou и др., 2004; Lokkegaard и др., 2006; Ostberg и др., 2007; Langrish и др., 2009) (C).

#### **Мониторинг сердечно-сосудистых факторов риска**

У женщин с диагнозом ПНЯ следует оценивать сердечно-сосудистый риск. При наличии показаний как минимум необходимо проводить ежегодный мониторинг артериального давления, веса и курения с оценкой других факторов риска (GPP).

У женщин с синдромом Тернера сердечно-сосудистые факторы риска необходимо оценить на момент постановки диагноза и контролировать ежегодно (как минимум уровень артериального давления, курение, вес, липидный профиль, уровень глюкозы в плазме крови натощак, уровень гликозилированного гемоглобина) (Freriks и др., 2011) (C).

#### **Последствия ПНЯ для психологического благополучия и качества жизни и методы терапии**

Диагноз ПНЯ оказывает существенное негативное воздействие на психологическое благополучие и качество жизни женщины (Liao и др., 2000; Schmidt и др., 2011; Mann и др., 2012 a,b) (D). Всем женщинам с ПНЯ должны быть доступны способы облегчения психологического состояния и образа жизни (Voivin, 2003; Duijts и др., 2012; Mann и др., 2012 a,b) (B).

#### **Влияние ПНЯ на сексуальность**

Следует регулярно осведомляться у женщин с ПНЯ насчет их сексуального благополучия и половой функции (GPP).

В качестве основного способа нормализации сексуальной функции рассматривается адекватная эстрогенозаместительная терапия. Для лечения диспареунии может потребоваться местная терапия эстрогенами (Sarrel, 1987; Rubinow и др., 1998; Pacello и др., 2013) (C).

Женщины с ПНЯ должны получить адекватную консультацию о возможности использования тестостерона, чтобы сделать осознанный выбор в пользу данной терапии, поскольку ее долгосрочная эффективность и безопасность неизвестны (Alexander и др., 2004; Kingsberg и др., 2008) (B).

#### **Лечение мочеполовых симптомов при ПНЯ**

Врач должен знать, что несмотря на адекватную системную ЗГТ у пациентки с ПНЯ могут развиваться мочеполовые симптомы. В их лечении эффективны местные эстрогены (Suckling и др., 2006) (A), которые могут быть добавлены к системной ЗГТ (Pacello и др., 2014) (D).

В лечении вагинального дискомфорта и диспареунии у женщин, не использующих ЗГТ, могут быть полезны лубриканты (Le Donne и др., 2011; Grimaldi и др., 2012) (C).

#### **Последствия ПНЯ для неврологической функции**

Возможное нежелательное влияние на когнитивную функцию следует обсудить с пациенткой при планировании гистерэктомии и/или овариоэктомии в возрасте до 50 лет, особенно с профилактической целью (Rossa и др., 2007; Rossa и др., 2008; Vearncombe и Pachana, 2009; Phung и др., 2010; Vove и др., 2014) (D).

Эстрогензаместительная терапия уменьшает возможный риск когнитивных нарушений, и ее целесообразность следует рассматривать у женщин с ПНЯ как минимум до среднего возраста естественной менопаузы (Sherwin, 1988; Phillips и Sherwin, 1992; Sherwin, 1994; File и др., 2002; Kritz-Silverstein и Barrett-Connor, 2002; Hogervorst и Buelow, 2010; Vove и др., 2014) (C).

С целью снижения рисков для когнитивной функции женщинам с ПНЯ следует рекомендовать меры по изменению образа жизни (например, физические упражнения, отказ от курения, поддержание здорового веса) (GPP).

#### **ЛЕЧЕНИЕ**

##### **Показания для ЗГТ**

ЗГТ показана для лечения симптомов, обусловленных низким уровнем эстрогена у женщин с ПНЯ (Piccioni и др., 2004; Madalinska и др., 2006; Absolom и др., 2008) (C).

Пациентку следует уведомить, что ЗГТ может играть определенную роль в первичной профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также в защите костной ткани (Lindsay и др., 1980; Prior и др., 1997; Kalantaridou и др., 2004; Lokkegaard и др., 2006; Ostberg и др., 2007; Langrish и др., 2009; Kanis и др., 2013) (C).

##### **Риски и особенности ЗГТ**

Женщин с ПНЯ надлежит проинформировать, что ЗГТ не показала увеличения риска развития рака молочной же-

лезы до возраста естественной менопаузы (Benetti-Pinto и др., 2008; Соарес и др., 2010; Wu и др., 2014) (D).

Для защиты эндометрия у женщин с интактной маткой прогестагены следует назначать в сочетании с терапией эстрогенами (Furness и др., 2012) (B).

Для заместительной эстрогенной терапии более предпочтителен 17-β-эстрадиол в сравнении с этинилэстрадиолом или конъюгированными конскими эстрогенами (Langrish и др., 2009; Crofton и др., 2010) (C).

Женщину необходимо проинформировать о возможных преимуществах микронизированного натурального прогестерона, показавшего наиболее сильное защитное действие на эндометрий в режиме оральной циклической комбинированной терапии (GPP).

При назначении терапии необходимо учитывать предпочтения пациентки относительно способа приема каждого компонента ЗГТ, а также необходимость в контрацепции (GPP).

### **Мониторинг ЗГТ**

Женщины с ПНЯ, применяющие ЗГТ, должны ежегодно проходить клинический осмотр, уделяя при этом особое внимание соблюдению комплаенса (GPP).

В ходе мониторинга проведение рутинных лабораторных анализов не требуется, но они могут быть показаны при наличии специфической симптоматики или по указанию врача (GPP).

### **Лечение андрогенами**

Женщины с ПНЯ должны быть проинформированы об ограниченном количестве имеющихся данных в поддержку лечения андрогенами, долгосрочное влияние которого на здоровье пока не выяснено (Shifren и др., 2000; Braunstein и др., 2005; Buster и др., 2005; Simon и др., 2005; Davis и др., 2006, 2008; Tamimi и др., 2006; Papanu и др., 2010) (C).

Эффект от лечения андрогенами следует оценивать через 3–6 месяцев после начала лечения, по возможности ограничив терапию 24-ю месяцами (GPP).

### **ЗГТ у женщин с ПНЯ с определенными особенностями**

#### **Женщины с синдромом Тернера**

Девочкам и женщинам с ПНЯ и синдромом Тернера необходимо применять ЗГТ на протяжении нормальной репродуктивной жизни (Downey и др., 1991; Swillen и др., 1993; Gravholt и др., 1998; Romans и др., 1998; Ross и др., 1998; Elsheikh и др., 2000; Khastgir и др., 2003; Mortensen и др., 2009; Crofton и др., 2010; Kodama и др., 2012) (C).

#### **Женщины с ПНЯ и мутацией гена BRCA или после рака молочной железы**

Как правило, ЗГТ противопоказана пациенткам, выжившим после рака молочной железы (Antoine и др., 2007) (B).

ЗГТ является вариантом лечения для женщин-носительниц мутаций гена BRCA1/2 (но без рака молочной железы в анамнезе) после профилактической двусторонней сальпингоовариэктомии (Armstrong и др., 2004; Rebbeck и др., 2005; Madalinska и др., 2006) (C).

### **Женщины с ПНЯ и эндометриозом**

У женщин с эндометриозом, которым требуется овариоэктомия, комбинированная эстрогено-прогестагенная терапия может быть эффективна в лечении вазомоторных симптомов и снизить риск реактивации заболевания (Dunselman и др., 2014) (C).

### **Женщины с ПНЯ и мигренью**

Мигрень не следует рассматривать как противопоказание к использованию ЗГТ у женщин с ПНЯ (GPP).

В случае усугубления мигрени во время ЗГТ следует уделять внимание изменениям дозы, путям введения и режимам гормонотерапии (GPP).

Трансдермальное введение эстрогена может быть наименее рискованным для пациенток, страдающих мигренью с аурой (Nappi и др., 2001) (D).

### **Женщины с ПНЯ и артериальной гипертензией**

Артериальная гипертензия не является противопоказанием к использованию ЗГТ у женщин с ПНЯ (GPP).

Предпочтительной формой терапии у женщин с ПНЯ и артериальной гипертензией является трансдермальный эстрадиол (White, 2007; Langrish и др., 2009) (C).

### **Женщины с ПНЯ и венозной тромбоэмболией**

Женщин с ПНЯ и венозной тромбоэмболией или тромбофилическими нарушениями в прошлом перед назначением ЗГТ следует направить на консультацию к гематологу (GPP).

Предпочтительной формой терапии для женщин с ПНЯ и повышенным риском венозной тромбоэмболии является трансдермальный эстрадиол (Canonica и др., 2008) (B).

### **Женщины с ПНЯ и ожирением**

Предпочтительной формой терапии для требующих ЗГТ женщин с ПНЯ, которые страдают ожирением или избыточной массой тела, является трансдермальный эстрадиол (Canonica и др., 2006) (C).

### **Женщины с ПНЯ и миомой матки**

Миома матки не является противопоказанием для назначения ЗГТ женщинам с ПНЯ (Ang и др., 2001; Ciarmela и др., 2014) (B).

### **Дополнительные способы лечения женщин с ПНЯ**

Женщин с ПНЯ следует уведомить о факторах риска, на которые они могут повлиять путем изменения образа жизни (например, отказ от курения, регулярные физические упражнения для коррекции массы тела, поддержание здорового веса) (GPP).

Женщин необходимо проинформировать об ограничении доказательств эффективности большинства видов альтернативной и комплементарной терапии и отсутствии данных об их безопасности (Rada и др., 2010) (B).

### **ИНДУКЦИЯ ПУБЕРТАТА**

Виды эстрогенозаместительной терапии в подростковом возрасте описаны в таблице 3.

Таблица 3. Эстрогенозаместительная терапия в подростковом возрасте (адаптировано из Bondy и Turner Syndrome Study Group, 2007)

Возраст	Виды терапии в зависимости от возраста	Препарат/доза/комментарии
12–13 лет	При отсутствии спонтанного развития и нормальном уровне фолликулостимулирующего гормона терапию следует начинать с низких доз эстрогена	17β-эстрадиол (E <sub>2</sub> ) Трансдермально: 6,25 мкг/сут* E <sub>2</sub> в пластыре Оральный микронизированный E <sub>2</sub> : 5 мкг/кг/сут или 0,25 мг/сут
12,5–15 лет	Постепенное увеличение дозы E <sub>2</sub> на 6–12-месячный интервал через 2–3 года** до взрослой дозы	Трансдермальный E <sub>2</sub> : 12,5; 25; 37,5; 50; 75; 100 мкг/сут (доза для взрослых – 100–200 мкг/сут) Оральный E <sub>2</sub> : 5; 7,5; 10; 15 мкг/кг/сут (доза для взрослых – 2–4 мг/сут)
14–16 лет	Начало циклического приема прогестагенов после 2 лет терапии эстрогенами или при наличии кровотечений прорыва	Оральный микронизированный прогестерон 100–200 мг/сут или дидрогестерон 5–10 мг/сут в течение 12–14 дней месяца***

\* Наиболее низкая доза коммерчески доступных трансдермальных пластырей E<sub>2</sub> обеспечивает поступление эстрадиола в дозе 25 или 50 мкг/сут. Не установлено, является ли эквивалентным по действию дробление дозы (например, 1/8, 1/6, 1/4 пластыря на ночь или ежедневно) либо использование целого пластыря в течение 7–10 дней в месяц.

\*\* При сопутствующей терапии гормоном роста при синдроме Тернера для достижения оптимального роста взрослого человека увеличивать дозу E<sub>2</sub> следует медленно. Вместе с тем в случае поздней диагностики и для девушек, у которых рост не является проблемой, терапия E<sub>2</sub> может быть начата с более высоких доз и возможна более быстрая эскалация лечения.

\*\*\* Для длительного лечения следует предпочесть прогестерон, дидрогестерон или медроксипрогестерона ацетат другим прогестагенам из-за их менее отрицательного действия на липидный обмен и менее выраженного андрогенного эффекта (Lobo, 1987).

### Индукция полового созревания

Индуктировать пубертат или способствовать прогрессу полового созревания можно путем применения 17β-эстрадиола, начиная с низкой дозы, в возрасте до 12 лет с постепенным увеличением дозы в течение 2–3 лет (Reiter и др., 2001; van Pareren и др., 2003; Stephure и Канадский консультативный комитет по гормонам роста (Canadian Growth Hormone Advisory Committee), 2005) (C).

При поздней диагностике и у тех девушек, для которых рост не является проблемой, можно применять модифицированный режим приема эстрадиола (Davenport, 2008) (D).

Доказательства оптимального способа введения препарата (пероральный или трансдермальный) являются неубедительными. Трансдермальный эстрадиол предпочтительнее, поскольку обуславливает более близкий к физиологическому уровень эстрогена (Illig и др., 1990; Cisternino и др., 1991; Ankarberg-Lindgren и др., 2001; Piippo и др., 2004; Mauras и др., 2007; Nabhan и др., 2009; Torres-Santiago и др., 2013) (B).

Противопоказано применение оральных контрацептивов для индукции пубертата (Bondy и Turner Syndrome Study Group, 2007; Davenport, 2010) (D).

Начинать применение циклических гестагенов следует после как минимум 2-х лет терапии эстрогенами или при кровотечениях прорыва (Bondy и Turner Syndrome Study Group, 2007; Furness и др., 2012) (C).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Руководство ESHRE по ведению женщин с ПНЯ содержит 95 рекомендаций и 4 заявления относительно диагностики, последствий и лечения данного заболевания. Эти рекомендации были сформулированы многопрофильной группой экспертов на основе имеющихся наилучших доказательных данных и рассмотрены заинтересованными сторонами. После оценки имеющихся на сегодня литературных источников по ПНЯ стало ясно, что доказательства ограничены. Так, 33 (34,7%) из 95 рекомендаций были основаны на мнении экспертов и оценены как GPP. Только 15 из 31 ключевого вопроса касались лечения и менеджмента заболевания, в то время как остальные были связаны с диагностикой, мониторингом и последствиями ПНЯ. Из 61 рекомендации по медицинским мероприятиям (не включая мониторинг) 12 (19,7%) основывались

на хорошем качестве доказательств (уровень A или B), 35 (57,4%) – на доказательствах среднего качества (C или D) и 14 (22,9%) были сформулированы как GPP.

Отсутствие достаточно высококачественных доказательств доступных для женщин с ПНЯ медицинских мероприятий стало самым существенным ограничением текущего руководства, позволив выделить ряд тем для будущих исследований:

1. Точность биохимических маркеров (например, фолликулостимулирующего, антимюллерова гормона) в диагностике ПНЯ.
2. Долгосрочные исходы ПНЯ относительно здоровья, в т. ч. рассмотрение сопутствующих факторов, таких как курение и влияние длительной ЗГТ.
3. Лечение бесплодия и сопутствующих акушерских рисков у женщин с ПНЯ.
4. Риск переломов у женщин с ПНЯ в течение жизни, а также влияние лечения.
5. Сердечно-сосудистые факторы риска у женщин с ПНЯ.
6. Влияние ПНЯ на благополучие и качество жизни, в том числе эффекты лечения.
7. Сравнение эффективности, удовлетворенности пациентки и побочных эффектов различных видов ЗГТ.
8. Оптимальный подход к пациенткам с ПНЯ и онкологией.

В 2012 г. исследователями Рапау и Fenton был предложен один из способов сбора многолетних данных – реестр ПНЯ.

Несмотря на ограничения руководства в целом, а также недостаточность доказательных данных, подтверждающих его рекомендации, разработчики документа уверены, что он поможет врачу выбрать наилучшую тактику ведения женщин с ПНЯ.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование не имело внешнего финансирования; все расходы покрывались за счет ESHRE.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Д-р М. Дэвис (M. Davies) сообщает о нефинансовой поддержке со стороны компании «Ново Нордиск», которая не касалась представленной работы; другие авторы заявили об отсутствии необходимости какого-либо декларирования.

**РУКОВОДСТВО ЄВРОПЕЙСЬКОГО ОБЩЕСТВА ПО РЕПРОДУКЦІЇ ТА ЕМБРІОЛОГІЇ ЧЕЛОВЕКА (ESHRE): ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЮ ЯИЧНИКОВ**

**L. Webber**, клініка університетського коледжу Лондона, Великобританія  
**M. Davies**, клініка університетського коледжу Лондона, Великобританія  
**P. Anderson**, університет Единбурга, Великобританія  
**і інші члени Групи ESHRE по преждевременной недостаточности яичников**

**Изучаемый вопрос.** Оптимальная тактика ведения женщин с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) на основе имеющихся наилучших доступных доказательств по данным литературы.

**Дизайн, размер, продолжительность исследования.** Представленное руководство разработано мультидисциплинарной группой экспертов в данной области с использованием методологии разработки руководств Европейского общества по репродукции и эмбриологии человека (ESHRE), в том числе тщательного систематического поиска литературы, оценки качества включенных работ до сентября 2014 года и консенсуса Группы по разработке руководства по всем рекомендациям. В оценку были включены пациентки с типичными признаками ПНЯ. После завершения работы с руководством ознакомились члены ESHRE и профессиональных организаций.

**Основные результаты.** Группа разработчиков сформулировала 99 рекомендаций в ответ на 31 ключевой вопрос по диагностике и лечению женщин с ПНЯ. В частности, руководство содержит 17 рекомендаций по диагностике и оценке ПНЯ и 46 рекомендаций по различным осложнениям ПНЯ и их последствиям для мониторинга и лечения. Кроме того, были сформулированы 24 рекомендации относительно заместительной гормональной терапии женщин с ПНЯ и 2 рекомендации по альтернативной и комбинированной терапии. В главе, посвященной началу пубертата, имеется 5 рекомендаций.

**Ограничения, причины для осторожности.** Основное ограничение руководства – в недостаточном количестве необходимых данных, в связи с чем многие рекомендации основаны на мнении экспертов или косвенных результатах исследований постменопаузальных женщин либо женщин с синдромом Тернера. Несмотря на это, Группа по разработке руководства уверена, что документ позволит координировать (направлять) специалистов в области здравоохранения в обеспечении наилучшей тактики ведения женщин с ПНЯ благодаря имеющимся на сегодня доказательным данным. Кроме того, Группа по разработке руководства сформулировала научные рекомендации в условиях недостаточной информации, полученной по результатам литературного поиска, с целью стимулирования исследований в ключевых вопросах ПНЯ.

**Ключевые слова:** преждевременная недостаточность яичников, Европейское общество по репродукции и эмбриологии человека, руководство, доказательства.

**КЕРІВНИЦТВО ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА З РЕПРОДУКЦІЇ ТА ЕМБРІОЛОГІЇ ЛЮДИНИ (ESHRE): ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ЖІНОК ІЗ ПЕРЕДЧАСНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЯЄЧНИКІВ**

**L. Webber**, клініка університетського коледжу Лондона, Великобританія  
**M. Davies**, клініка університетського коледжу Лондона, Великобританія  
**P. Anderson**, університет Единбурга, Великобританія  
**та інші члени Групи ESHRE з передчасної недостатності яєчників**

**Досліджуване питання.** Оптимальна тактика ведення жінок із передчасною недостатністю яєчників (ПНЯ) на основі наявних найкращих доступних доказів за даними літератури.

**Дизайн, розмір, тривалість дослідження.** Представлене керівництво розроблено мультидисциплінарною групою експертів у даній області з використанням методології розробки керівництв Європейського товариства з репродукції та ембріології людини (ESHRE), в тому числі ретельного систематичного пошуку літератури, оцінки якості включених робіт до вересня 2014 року і консенсусу Групи з розробки керівництва за всіма рекомендаціями. В оцінку були включені пацієнтки з типовими ознаками ПНЯ. Після завершення роботи з керівництвом ознайомилися члени ESHRE і професійних організацій.

**Основні результати.** Група розробників сформулювала 99 рекомендацій у відповідь на 31 ключове питання з діагностики та лікування жінок із ПНЯ. Зокрема, керівництво містить 17 рекомендацій з діагностики та оцінки ПНЯ і 46 рекомендацій щодо різних ускладнень ПНЯ та їхніх наслідків для моніторингу і лікування. Крім того, були сформульовані 24 рекомендації щодо замісної гормональної терапії жінок із ПНЯ та 2 рекомендації з альтернативної і комбінаторної терапії. В розділі, присвяченому початку пубертату, наявні 5 рекомендацій.

**Обмеження, причини для обережності.** Основне обмеження керівництва – в недостатній кількості необхідних даних, у зв'язку з чим численні рекомендації базуються на думці експертів або непрямих результатах досліджень постменопаузальних жінок чи жінок із синдромом Тернера. Незважаючи на це, Група з розробки керівництва впевнена, що документ дозволить координувати (спрямувати) фахівців в сфері охорони здоров'я в забезпеченні найкращої тактики ведення жінок із ПНЯ завдяки наявним на сьогодні доказовим даним. Крім того, Група з розробки керівництва сформулювала наукові рекомендації в умовах недостатньої інформації, отриманої за результатами літературного пошуку, з метою стимулювання досліджень з ключових питань ПНЯ.

**Ключові слова:** передчасна недостатність яєчників, Європейське товариство з репродукції та ембріології людини, керівництво, докази.

**ESHRE GUIDELINE: MANAGEMENT OF WOMEN WITH PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY**

**L. Webber**, University College London Hospital, UK  
**M. Davies**, University College London Hospital, UK  
**R. Anderson**, University of Edinburgh, UK  
**and other members of the ESHRE Guideline Group on POI**

**Study question.** What is the optimal management of women with premature ovarian insufficiency (POI) based on the best available evidence in the literature?

**Study design, size, duration.** This guideline was produced by a multidisciplinary group of experts in the field using the methodology of the Manual for ESHRE Guideline Development, including a thorough systematic search of the literature, quality assessment of the included papers up to September 2014 and consensus within the guideline group on all recommendations. The GDG included a patient representative with POI. After finalization of the draft, the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) members and professional organizations were asked to review the guideline.

**Main results and the role of chance.** The guideline development group (GDG) formulated 99 recommendations answering 31 key questions on the diagnosis and treatment of women with POI. The guideline provides 17 recommendations on diagnosis and assessment of POI and 46 recommendations on the different sequelae of POI and their consequences for monitoring and treatment. Furthermore, 24 recommendations were formulated on hormone replacement therapy in women with POI, and two on alternative and complementary treatment. A chapter on puberty induction resulted in five recommendations.

**Limitations, reasons for caution.** The main limitation of the guideline is that, due to the lack of data, many of the recommendations are based on expert opinion or indirect evidence from studies on post-menopausal women or women with Turner Syndrome.

Wider implications of the findings. Despite the limitations, the guideline group is confident that this document will be able to guide health care professionals in providing the best practice for managing women with POI given current evidence. Furthermore, the guideline group has formulated research recommendations on the gaps in knowledge identified in the literature searches, in an attempt to stimulate research on the key issues in POI.

**Keywords:** premature ovarian insufficiency, European Society of Human Reproduction and Embryology, guideline, evidence based.