



Обзор

Преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы (обзор литературы)

Т.Ю. Пестрикова✉, Т.И. Юрасова

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия
✉typ50@rambler.ru

Аннотация

Актуальность. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – это состояние, характеризующееся потерей функции яичников у женщин в возрасте до 40 лет, возникающее на фоне дисфункции или истощения фолликулов яичников, что приводит к олиго-/аменорее, гипергонадотропному гипогонадизму и бесплодию.

Цель. Изучить глобальную распространенность ПНЯ, рассмотреть проблемы и перспективы данной патологии.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) за последние 10 лет. В обзор включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. В обзоре представлены данные о трудностях верификации диагноза ПНЯ, обусловленных сочетанием данной патологии с бесплодием, долгосрочными негативными последствиями для здоровья, включая увеличение сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии), снижение минеральной плотности костной ткани (остеопороз) и т.д. Представлены этиологические факторы и патогенез происхождения ПНЯ. Обоснованы современные методы ее диагностики и коррекции.

Выводы. Многочисленные научные публикации подтверждают наличие влияния факторов окружающей среды на преждевременную овариальную недостаточность и старение яичников, что крайне важно в контексте общественного и клинического здравоохранения. Выявление факторов риска поможет разработке целенаправленных и стратегических планов профилактики и лечения. Более того, эти знания могут способствовать укреплению репродуктивного здоровья и минимизации воздействия вредных факторов окружающей среды.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, бесплодие, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, заместительная гормональная терапия, эстрогены.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Т.И. Преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы (обзор литературы). *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (11): 124–130. DOI: 10.47407/kr2025.6.11.00722

Review

Premature ovarian failure: problems and prospects (literature review)

Tatyana Yu. Pestrikova✉, Tatyana I. Yurasova

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
✉typ50@rambler.ru

Abstract

Relevance. Premature ovarian failure is a condition characterized by loss of ovarian function in women under 40 years of age, occurring against the background of dysfunction or depletion of ovarian follicles, which leads to oligo/amenorrhea, hypergonadotropic hypogonadism and infertility.

Objective. To study the global prevalence of premature ovarian failure, to consider the problems and prospects of this pathology.

Materials and methods. To write this review, a search was conducted for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) over the past 10 years. The review included articles from peer-reviewed literature.

Results. The review presents data on the difficulties in verifying the diagnosis of premature ovarian failure due to the combination of this pathology with infertility, with long-term negative health consequences, including an increase in cardiovascular diseases (arterial hypertension), a decrease in bone mineral density (osteoporosis), etc. The etiological factors and pathogenesis of the origin of premature ovarian failure are presented. Modern methods for its diagnosis and correction are substantiated.

Conclusions. Numerous scientific publications confirm the influence of environmental factors on premature ovarian failure and ovarian aging, which is of great importance in the context of public and clinical health. Identification of risk factors will help to develop targeted and strategic plans for prevention and treatment. Moreover, this knowledge can contribute to the promotion of reproductive health and minimization of exposure to harmful environmental factors.

Keywords: premature ovarian failure, infertility, cardiovascular diseases, osteoporosis, hormone replacement therapy, estrogens.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova T.I. Premature ovarian failure: problems and prospects (literature review). *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (11): 124–130 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.11.00722

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – это состояние, характеризующееся потерей функции яичников у женщин в возрасте до 40 лет [1]. ПНЯ возникает на фоне дисфункции или истощения фолликулов яичников, что приводит к олиго-/аменорее, гипергонадотропному гипогонадизму и бесплодию [2]. По данным Европейского общества репродукции и эмбриологии (ESHRE), диагностические

критерии ПНЯ включают олиго-/аменорею в течение не менее 4 мес и уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) >25 МЕ/л в 2 случаях с интервалом не менее 4 нед в возрасте до 40 лет [3]. Оценка овариального резерва по биохимическим показателям, таким как количество антральных фолликулов и уровень антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови [4], не является обязательной для постановки диагноза, но

может быть информативной при планировании беременности [5].

Эпидемиология

По данным разных авторов, общая глобальная распространенность ПНЯ среди женщин составила 3,5–3,7% [2, 6–8], а по некоторым данным – 2–4% [9]. Это зависит от этнической принадлежности женщины, условий внешней среды, этиологии заболевания и других факторов. Это заболевание гетерогенной этиологии. ПНЯ встречается до 10% в структуре различных форм аменорей. Среди женщин с первичной аменореей частота ПНЯ составляет 10–28%, со вторичной – 4–18% [10].

Согласно ряду исследований, распространенность ПНЯ среди женщин с ятрогенной этиологией составляет 11,2%, за ней следуют аутоиммунные заболевания (10,5%). Распространенность ПНЯ по регионам мира составляет 11,3%, при этом самый высокий показатель был зафиксирован в Северной Америке, за ней следует Южная Америка (5,4%). Распространенность ПНЯ в развивающихся странах равняется 5,3%, что выше, чем в развитых странах (3,1%). За последние 20 лет распространенность ПНЯ имеет тенденцию к росту ($p > 0,05$) [7, 11].

По данным метаанализа 2019 г., распространенность ПНЯ и ранней менопаузы среди европейской популяции женщин прогрессивно растет и к настоящему времени достигает 3,7 и 12,2% соответственно [12].

Распространенность ПНЯ в зависимости от возраста:

- до 20 лет – 1:10 000;
- к 30 годам – 1:1000;
- к 35 годам – 1:250;
- к 40 годам – 1:100 [13, 14].

Этиология и патогенез

Хотя более половины случаев ПНЯ являются идиопатическими, генетические факторы играют ключевую роль во всех случаях с известными причинами, составляя примерно 20–25% от общего числа [15].

Первое место занимает наследственность: если у матери была данная проблема, то с высокой долей вероятности она возникнет и у ее дочери. Этот фактор вызван нарушением в половой X-хромосоме. Именно в ней находится большинство генов, отвечающих за функционирование репродуктивной системы. При хромосомных аномалиях ПНЯ запрограммирована генетически [16].

На втором месте среди причин появления ПНЯ – негативное влияние факторов во время внутриутробного развития, когда у девочки идет закладка фолликулов (части яичника). Прием беременной женщиной антибиотиков и других препаратов, которые не рекомендуются при беременности, перенесенное простудное заболевание – все это накладывает отпечаток на репродуктивное здоровье девочки.

На третьем месте – оперативное вмешательство, например удаление яичника или его части (резекция яичника), операция по удалению кисты, образования или эндометриоидного очага на яичнике. После удаления одного яичника второй работает усиленно, но этого бывает недостаточно, впоследствии развивается ПНЯ [17].

На четвертом месте – аутоиммунные заболевания. В организме вырабатываются антитела, которые разрушают яичники.

Большинство причин ПНЯ остаются неопределенными, однако, по оценкам, от 4 до 30% случаев имеют аутоиммунное происхождение. Поскольку яичники являются частой мишенью для аутоиммунных атак, всегда следует рассматривать аутоиммунную этиологию ПНЯ, особенно при наличии антиооцитарных антител, аутоиммунных заболеваний или лимфоцитарного оофорита в биопсии. ПНЯ может встречаться изолированно, но часто ассоциируется с другими аутоиммунными заболеваниями. Наиболее часто встречаются сопутствующие заболевания щитовидной железы, такие как гипотиреоз, тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса. Аутоиммунные заболевания надпочечников являются вторыми по частоте заболеваниями, связанными с ПНЯ. Среди женщин с сахарным диабетом ПНЯ развивается примерно у 2,5%. Кроме того, аутоиммунно-обусловленная ПНЯ может также быть частью аутоиммунного полигландулярного синдрома – состояния, при котором аутоиммунная активность вызывает специфическое поражение эндокринных органов. В своем наиболее частом проявлении (тип 3) аутоиммунный полигландулярный синдром связан с антителами к щитовидной железе типа Хашимото и имеет распространенность 10–40% [18].

Провоцирующими факторами могут стать перенесенные ранее инфекции, стрессы, экология и др. Также пагубно влияют на женскую репродуктивную систему алкоголь и курение [19].

Поддерживать функцию яичников очень важно для женщины. Контролировать данный процесс нужно с молодости. Строгая диета, малая масса тела, отказ от пищи – все это приводит к разрушению нормальной работы яичников, происходит их разрушение и снижение функции.

На 7-й неделе внутриутробного развития в организме девочки формируются яичники. В них в зависимости от генетики закладывается определенное количество яйцеклеток, обычно около 1 млн. Их число со временем сокращается, так как новые яйцеклетки после формирования резерва уже не образуются, а уже существующие выделяются в овуляции и постепенно отмирают. Этот естественный процесс приводит к тому, что к 45 годам их количество снижается. Поэтому данный возраст считают окончанием репродуктивного периода. Как только запас яйцеклеток иссякает, яичники перестают вырабатывать женские половые гормоны, ежемесячные менструации прекращаются и наступает климакс (менопауза) [20, 21].

Следовательно, ПНЯ развивается в связи со значительным снижением количества яйцеклеток до наступления или во время репродуктивного периода. Это может произойти из-за генетических нарушений, воздействия на яичники вредных факторов в течение жизни (токсины, алкоголь), операций и аутоиммунных заболеваний [14].

Таким образом, все вредные вещества, которые воздействуют на репродуктивную систему, напрямую оказывают цитотоксическим действием, т.е. они разрушают

клетки. В связи с этим количество яйцеклеток снижается гораздо раньше, а функция яичников ухудшается, следовательно, синтезируется меньше эстрогенов. Все это приводит к развитию ПНЯ [22].

Согласно исследованию 2023 г., опубликованному в журнале «Cell», такие факторы, как окислительный стресс (ОС), дисфункция митохондрий, хроническое воспаление и укорочение теломер, в совокупности способствуют старению яичников, напрямую влияя на женскую фертильность. Среди этих факторов митохондриальная дисфункция играет ключевую роль. К основным характеристикам старения яичников относятся снижение количества и качества ооцитов, колебания уровня гормонов и снижение функции гранулезных клеток. Исследования показали, что митохондрии влияют на фертильность, регулируя энергетический метаболизм клеток, усиливая ОС, вызывая повреждение митохондриальной ДНК и влияя на физиологическую функцию гранулезных клеток яичников, постепенно снижая овариальный резерв. Происходит снижение активности митохондрий на выработку энергии в ооцитах и гранулезных клетках, накопление активных форм кислорода (АФК) и концентрацию ионов кальция, что способствует процессу старения яичников [23].

Нормальные уровни АФК играют важную роль в регуляции роста фолликулов, ангиогенеза и синтеза половых гормонов в ткани яичников. Однако нарушение баланса между АФК и антиоксидантами может вызвать серьезные последствия ОС, а также снизить количество и качество ооцитов. Поэтому, по мнению ряда исследователей, существует взаимосвязь между ОС и ПНЯ, ученые выделяют потенциальные механизмы и методы, с помощью которых антиоксиданты могут улучшить ПНЯ посредством контроля уровня ОС. Было обнаружено, что ОС может опосредовать изменения в генетическом материале, сигнальных путях, факторах транскрипции и микросреде яичников, что приводит к аномальному апоптозу гранулезных клеток яичников и аномальному мейозу, а также снижению митохондриальной ДНК и другим изменениям, тем самым ускоряя процесс старения яичников. Однако мезенхимальные стволовые клетки, биологические ферменты и другие антиоксиданты могут замедлить развитие заболевания ПНЯ за счет снижения уровня АФК [11].

Патофизиологию ПНЯ сегодня рассматривают как некий континуум, представляющий собой постепенное угасание функции яичников.

Тем не менее этиологию ПНЯ не удастся идентифицировать даже после полного обследования почти в 80% случаев [24].

Классификация

В настоящее время классификация ПНЯ представлена следующими формами:

- идиопатическая;
- аутоиммунная, включая аутоиммунный полигландулярный синдром (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy – АРЕСЕД) вследствие мутации гена *AIRE*;
- дефекты X-хромосомы: синдром Шерешевского–Тернера, синдром ломкой X-хромосомы (премутация

гена *FMR1* – это состояние, когда число CGG-повторов находится в пределах 55–200);

- моногенные мутации;
- ятрогенная: оперативное удаление яичников, химиотерапия, лучевая терапия;
- вирусные инфекции (краснуха, опоясывающий герпес, или herpes zoster, цитомегаловирусная инфекция) [25].

Кроме этого, выделяют моногенные мутации/синдромы:

- галактоземия – рецессивный тип наследования;
- блефарофимоз (blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome – BPES) – доминантный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой;
- псевдогипопаратиреоз (РНР, тип 1a) – отцовский импринтинг;
- лейкодистрофия (EIF2B) – аутосомно-рецессивный тип наследования.

К изолированным дефектам развития ПНЯ относятся:

- мутация гена-рецептора ФСГ (рецессивный тип наследования);
- мутация гена-рецептора лютеинизирующего гормона – ЛГ (рецессивный тип наследования) [8].

Выделяют типы наследования:

- мутация гена ингибина А;
- мутация гена фактора транскрипции forkhead (FoXL2), ассоциированная с BPES (доминантный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой) [20].

При идиопатическом, аутоиммунном и генетически обусловленном происхождении ПНЯ выделяют семейные и спорадические формы. Семейные формы составляют 4–31% случаев ПНЯ. Почти 50% случаев первичной аменореи – результат аномалий кариотипа; при манифестации ПНЯ в возрасте 30–39 лет по типу вторичной аменореи аномалии кариотипа исключительно редки [19]. Большинство женщин с кариотипом 46,XX и спонтанной ПНЯ имеют нормальный пубертат, менархе и не имеют каких-либо отклонений физического развития.

Несмотря на значительные успехи в области молекулярной биологии, до настоящего времени окончательно не установлены ведущие механизмы, приводящие к нефизиологическому снижению овариального резерва. По данным зарубежных и отечественных авторов, на долю сочетанных молекулярно-генетических и эпигенетических нарушений в структуре причин ПНЯ приходится от 25 до 63%. ПНЯ рассматривают как олигогенную патологию, хотя до настоящего времени ведущие гены-кандидаты четко не определены, их идентификация позволит разработать предикторы диагностики преждевременного старения яичников. Следует отметить, что в последние годы обсуждается роль не только генов, регулирующих внутриутробный и постнатальный фолликуло- и стероидогенез, скорость апоптоза примордиальных фолликулов, но и генов, вовлеченных в процессы репарации ДНК и механизмы мейотического деления (гены *BRCA1/2*) [26].

Клинические проявления

Триада, в которую входят аменорея, повышенный уровень ФСГ и дефицит эстрогенов, связана с долгосрочными негативными последствиями для здоровья,

включая увеличение сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии), снижение минеральной плотности костной ткани (остеопороз), значительное снижение фертильности (бесплодие), психологический стресс, вульвовагинальную атрофию/генитоуринарный менопаузальный синдром, изменение частоты мочеиспускания, диспареунию, низкое либидо, неврологические эффекты, когнитивные нарушения, гипотиреоз, надпочечниковую недостаточность, синдром дефицита андрогенов, нарушение сна, упадок сил и общее сокращение продолжительности жизни [24, 27, 28]. В дальнейшем повышается риск развития сахарного диабета, ожирения [29, 30].

Первым проявлением патологии является нарушение менструального цикла (МЦ). На первом этапе задержки могут быть до 1–2 нед, а затем до 2–3 мес или полугодом вплоть до полного прекращения месячных. На втором этапе синдрома появляются те же симптомы, что и при климактерическом синдроме, т.е. появляются приливы. Приливы выражаются в резком ощущении жара в области лица, шеи и груди в течение нескольких минут. Приливы могут появляться в любое время, в том числе и ночью, при этом возникают потливость, плохой сон, мигрень, раздражительность, тревожность и нарушение либидо [31, 32].

В дальнейшем появляются урогенитальные расстройства. При снижении эстрогенов истощается слизистая оболочка влагалища и мочевого пузыря, возникает ощущение сухости, повышается риск развития воспалительных явлений (кольпита, цистита, уретрита). Во время полового акта возникают дискомфорт, ощущение сухости. Также из-за снижения уровня эстрогенов появляются морщины, снижается эластичность кожи, ногти истончаются, слоятся, волосы становятся тоньше, усиливается их выпадение [33].

Ряд авторов выделяют несколько стадий развития ПНЯ:

- I стадия – проявляются вегетативные и психоэмоциональные расстройства: приливы, плохой сон, депрессия, раздражительность, плаксивость, снижение либидо;
- II стадия – присоединяются обменные нарушения: прибавка массы тела, ожирение;
- III стадия – возникают сердечно-сосудистая патология, остеопороз, сахарный диабет [16].

При ПНЯ существенным образом страдает психосексуальное здоровье пациенток [34, 35].

К 40 годам встречается нарушение центральных и периферических компонентов сексуальной реакции, гипоактивное расстройство сексуального желания, а также развитие генитоуринарного менопаузального синдрома [36].

Более низкий, чем у здоровых сверстниц, уровень андрогенов хотя и не является самостоятельной причиной сексуальной дисфункции, однако усугубляет такие симптомы, как слабое сексуальное возбуждение, уменьшение количества естественной вагинальной смазки и диспареуния, у пациенток с ПНЯ [37, 38].

У женщины с ПНЯ в 2,8 раза выше риски сексуальной дисфункции (любых ее проявлений), чем у женщин с сохраненным ритмом менструации. Сексуальная дис-

функция является одной из важнейших причин психоэмоциональных нарушений у женщин с ПНЯ. После постановки диагноза у пациенток данной группы также наблюдаются высокая частота депрессии, низкий уровень удовлетворенности жизни, формируются низкая самооценка и неуверенность в себе [39].

Одними из самых ранних проявлений ПНЯ являются потеря фертильности и связанные с этим психоэмоциональные нарушения: стресс, депрессия и заниженная самооценка [37].

Примечательно, что как минимум у 50% женщин после развития овариальной недостаточности в яичниках сохраняются фолликулы [2].

Вероятность того, что женщина при ПНЯ сможет забеременеть, все же есть, но небольшая. Так как ПНЯ – длительный процесс снижения репродуктивной функции, временами МЦ может возобновляться без какого-либо медицинского вмешательства. В этот период может произойти зачатие. Однако в дальнейшем возникает сложность в вынашивании ребенка [14].

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза фолликулы с равной вероятностью обнаруживались у пациенток как менее, так и более чем через 6 лет после постановки диагноза ПНЯ [5].

Согласно данным литературы, единичные овуляторные циклы могут встречаться у женщин с ПНЯ с частотой до 25%, и от 5 до 10% пациенток могут забеременеть и в последующем родить ребенка. Большинство случаев спонтанных беременностей при этом регистрируются в течение 1 года после постановки диагноза [39].

Диагностика и дифференциальная диагностика

Преждевременное старение яичников во всех его формах незаметно развивается как бессимптомный процесс, ведущий к полной потере функции яичников, и в настоящее время диагностика ПНЯ проводится на относительно поздних стадиях. Надо учитывать, что использование средств гормональной контрацепции у девушек может маскировать это состояние в течение длительного времени [22].

Первичную диагностику осуществляет врач акушер-гинеколог. Он собирает жалобы, изучает историю болезни (анамнез). Для установления причины ПНЯ необходим анализ следующих анамнестических данных:

- ранее проведенные операции на яичниках, химиотерапия или лучевая терапия;
- симптомы анорексии, потери массы тела, неопределенной боли в животе, слабости, утомляемости, тяги к соли или повышенной пигментации кожи, которые предполагают наличие первичной недостаточности надпочечников;
- личный или семейный анамнез аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный оофорит может возникать как часть полиэндокринного аутоиммунного синдрома);
- семейная история ПНЯ, т.к. примерно 10% случаев ПНЯ являются семейными;
- наличие в семейном анамнезе лиц с синдромом ломкой X-хромосомы, умственной отсталости, задержки развития, паркинсонизма, сильного тремора, атаксии или деменции, поскольку примерно 6% случаев ПНЯ связаны с премутацией *FMR1*;

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика ПНЯ

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of POI

Стадии ПНЯ	Уровень ФСГ	Фертильность	МЦ	АМГ
Оккультная	Нормальный	Снижена	Регулярный	Низкий
Биохимическая	Повышенный	Снижена	Регулярный	Низкий
Манифестная	Повышенный	Снижена	Олиго/-аменорея	Низкий

• глухота, поскольку семейная аутосомно-рецессивная спонтанная ПНЯ может быть связана с глухотой как часть синдрома Перро [16, 20].

Все это позволяет заподозрить ПНЯ. Пациентки с ПНЯ выглядят, как правило, старше своих лет: у них появляются преждевременные морщины, волосы становятся тонкими, безжизненными, тусклыми, ногти – ломкими.

Женщины с ПНЯ и нормальным кариотипом 46,XX в большинстве случаев имеют абсолютно физиологический пубертат и регулярный МЦ до момента появления первых признаков ПНЯ. Нарушение МЦ при ПНЯ является наиболее частым симптомом, но определенных строго патогномоничных характеристик нарушений МЦ, указывающих на возможность развития ПНЯ в будущем у женщин с кариотипом 46,XX, не существует. Варианты нарушений МЦ при ПНЯ варьируют в диапазоне от спонтанной аменореи до длительной олигоменореи [20].

Верификация ПНЯ основана, в первую очередь, на клинических проявлениях и уровне ФСГ (табл. 1):

- оккультная стадия – скрытая недостаточность яичников (снижение овариального резерва: необъяснимое бесплодие и нормальный базальный уровень ФСГ в сыворотке крови);

- биохимическая стадия – биохимическая недостаточность яичников: необъяснимое бесплодие и повышенный базальный уровень ФСГ в сыворотке крови;

- манифестная стадия – явная недостаточность яичников: нерегулярные МЦ и повышенный базальный уровень ФСГ в сыворотке крови; аменорея, постоянное бесплодие и полное истощение примордиальных фолликулов [40, 41].

Нормальные значения ФСГ могут быть неистинными для тех женщин с ПНЯ, у которых периодически восстанавливается функция яичников, поскольку ФСГ может снижаться до нормы для репродуктивного периода во время овуляторных циклов и увеличиваться до значений постменопаузального диапазона при олиго- или аменорее.

Подтверждение оккультной формы ПНЯ, которую также называют сниженным овариальным резервом при бесплодии, требует измерения не только уровня ФСГ и эстрадиола на 3-й день МЦ, но и концентрации АМГ и подсчета числа антральных фолликулов (при трансвагинальном УЗИ). ФСГ, измеренный на 3-й день цикла, >10–15 МЕ/л при одновременном уровне эстрадиола в сыворотке ≥ 80 пг/мл (294 пмоль/л) свидетельствует о более низкой фертильности и оккультной ПНЯ (см. табл. 1) [42].

При повышении уровня эстрадиола >100 пг/мл, измеренного одновременно с ФСГ, последний может находиться в диапазоне низких значений даже у женщин

с аменореей из-за спонтанного развития какого-то единственного фолликула, что может ввести в заблуждение и диагноз ПНЯ не будет установлен [20].

Поскольку АМГ вырабатывается только в небольших фолликулах яичников, уровень этого гормона в крови используется для диагностики сниженного овариального резерва. Нормальный уровень составляет от 1,5 до 4,0 нг/мл. Очень низкий уровень указывает на сниженный овариальный резерв. Репродуктивные эндокринологи используют уровень АМГ для прогнозирования того, какие женщины могут плохо реагировать на препараты для лечения бесплодия и в целом для каких пар лечение бесплодия менее эффективно. Анализ крови на АМГ можно проводить в любой момент МЦ. Новые, более чувствительные тесты на АМГ могут помочь врачам диагностировать раннюю менопаузу.

Присутствие приливов и/или сухости во влагалище указывает на ПНЯ, поскольку данные симптомы не характерны для женщин с иными заболеваниями, сопровождающимися нарушением МЦ. Отсутствие этих симптомов не исключает диагноза ПНЯ из-за возможности временного спонтанного восстановления функции яичников у женщин с ПНЯ. Прогестероновая проба не заменяет лабораторного обследования, поскольку периодическая выработка эстрадиола может привести к кровотечению отмены после приема прогестерона, что не исключает диагноз ПНЯ [16].

Кариотипирование следует проводить как часть базового обследования всех женщин с ПНЯ. В целом у пациенток, у которых до развития ПНЯ было нормальное половое созревание, аномальный кариотип объясняет нарушение в небольшом проценте случаев. У женщин с аномалиями X-хромосомы ПНЯ развивается после рождения здоровых детей. Генетическое консультирование и тестирование на премутацию *FMR1* показано женщинам с семейным анамнезом первичной недостаточности яичников или при наличии умственной отсталости, тремора или атаксии. Кариотип определяется, если возраст женщины с подтвержденной недостаточностью яичников или дисфункцией яичников моложе 35 лет или при подозрении на премутацию *FMR1* [43].

Если кариотип нормальный или есть подозрение на аутоиммунную причину, проводятся анализы на сывороточные антитела к надпочечникам и антитела к 21-гидроксилазе (аутоантитела к надпочечникам); табл. 2 [44].

Тесты на антиовариальные антитела не рекомендуются из-за недостаточной точности тестирования.

Если подозревается аутоиммунная причина, также проводятся анализы для проверки на аутоиммунный гипотиреоз; они включают измерение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), а также антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину (см. табл. 2) [6].

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ПНЯ с другими нозологическими формами
Table 2. Differential diagnosis of POI and other disease entities

Нозологическая форма	Значение ФСГ	Значение ЛГ	Значение АМГ	Другие показатели
ПНЯ	Выше референсных значений возрастной нормы (>25 МЕ/л)	Выше референсных значений возрастной нормы	Ниже референсных значений возрастной нормы, кроме аутоиммунной формы и нечувствительности рецепторов ФСГ/ЛГ	По УЗИ: ановуляция. Снижено количество антральных фолликулов или отсутствует их визуализация; кроме аутоиммунной формы и нечувствительности рецепторов ФСГ/ЛГ
Функциональная гипоталамическая аменорея	Ниже референсных значений возрастной нормы	Ниже референсных значений	Вариант нормы	Стресс, похудение
Неклассические фенотипические формы синдрома поликистозных яичников	В норме или ниже референсных значений возрастной нормы	В норме или выше референсных значений возрастной нормы	Выше референсных значений возрастной нормы	Гиперандрогения, инсулинорезистентность, поликистозные яичники по УЗИ
Неклассические формы врожденной гиперплазии коры надпочечников	В норме	В норме	Вариант нормы	Повышен уровень 17-оксипрогестерона в крови, мутации 21-гидроксилазы
Гиперпролактинемия	В норме или ниже референсных значений возрастной нормы	В норме или ниже референсных значений возрастной нормы	Вариант нормы	Уровень пролактина выше показателя референсных значений нормы
Гипотериоз	В норме или ниже референсных значений возрастной нормы	В норме или ниже референсных значений возрастной нормы	Вариант нормы	Уровень ТТГ выше показателя референсных значений нормы, а показатели Т4, напротив, снижены
Гипертиреоз	В норме или ниже референсных значений возрастной нормы	В норме или ниже референсных значений возрастной нормы	Вариант нормы	Уровень ТТГ ниже показателя референсных значений нормы, а показатели Т4, напротив, повышены
Маточные формы аменореи	Вариант нормы	Вариант нормы	Вариант нормы	Данные УЗИ и гистероскопии свидетельствуют о наличии внутриматочной патологии

При подозрении на недостаточность надпочечников подтвердить диагноз можно с помощью измерения утреннего уровня кортизола или теста стимуляции адренкортикотропного гормона [16, 19, 20].

В отдельных ситуациях необходимо в объем обследования включить определение хорионического гонадотропина, пролактина, ЛГ.

Необходимо провести другие анализы на предмет аутоиммунной дисфункции, в том числе общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, определением скорости оседания эритроцитов, а также измерением антинуклеарных антител и ревматоидного фактора. Биопсия яичников для выявления аутоиммунного оофорита не рекомендуется.

Минеральная плотность костной ткани измеряется, если у женщины есть симптомы или признаки дефицита эстрогена.

Оценка минеральной плотности костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии необходима женщинам с ПНЯ, так как ПНЯ является причиной развития остеопороза. У женщин с ПНЯ чаще возникают остеопоротические переломы [45].

К рутинным методам обследования относится УЗИ органов малого таза.

Современные аспекты лечебных мероприятий

Дальнейшее ведение женщин с диагнозом ПНЯ происходит с учетом широкого спектра важных аспектов здоровья, включающих эмоциональное здоровье, фертильность, сексуальную функцию, здоровье костей, сердечно-сосудистой системы и риск развития недостаточности надпочечников, а также, что наиболее важно, терапия должна включать психосоциальную поддержку женщин, столкнувшихся с этим тяжелым диагнозом.

В качестве первой линии лечения рекомендуется заместительная гормональная терапия (ЗГТ) с помощью половых стероидов (эстрогены можно назначать перорально или трансдермально), которая оказывает благотворное влияние как на контроль симптомов, так и на минимизацию долгосрочных побочных эффектов, связанных с этим состоянием. Комбинированные гормональные контрацептивы предотвращают овуляцию и беременность более надежно, чем ЗГТ эстрогенами; несмотря на лишь незначительные шансы на спонтанную беременность у женщин с ПНЯ, это имеет решающее значение для тех, кто считает предотвращение беременности приоритетом. Лечение всех женщин с ПНЯ должно продолжаться до достижения среднего возраста естественной менопаузы (50–51 год) [1, 46]. Нако-

нец, учитывая трудности, с которыми могут столкнуться молодые женщины, справляясь с физическими, репродуктивными и социальными последствиями первичной недостаточности яичников, крайне важно комплексное лонгитюдное ведение этого состояния [47].

ЗГТ показана для восстановления нормального уровня половых гормонов до пременопаузального уровня и профилактики хронических заболеваний, таких как остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания [46].

Помимо ЗГТ для профилактики остеопороза рекомендуются физические упражнения, здоровое питание, прием препаратов кальция и витамина D, отказ от курения.

Женщинам с Y-хромосомой требуется двусторонняя овариэктомия путем лапаротомии или лапароскопии, поскольку у них повышен риск развития рака зародышевых клеток яичников [47].

Несмотря на то, что ЗГТ улучшает симптоматику и долгосрочные последствия для здоровья, она не может лечить бесплодие, которое было описано как наиболее разрушительный аспект заболевания.

Вспомогательные репродуктивные технологии дают надежду женщинам с ПНЯ иметь собственного ребенка. Компенсация гормонального дефицита важна для устранения неприятных ощущений, связанных с ПНЯ, а также для снижения риска развития поздних эффектов. Из-за истощения фолликулов в яичниках донорство яйцеклеток является единственным шансом на беременность. Выяснение генетической и молекулярной основы ПНЯ имеет важное значение. Благодаря этому повышается вероятность прогнозирования возраста, в котором у женщин с риском развития ПНЯ наступит преждевременная менопауза. Женщинам, имеющим определенные нарушения, приводящие к ПНЯ, может быть предложен вариант криоконсервации ооцитов с последующим размораживанием и использованием во вспомогательных репродуктивных технологиях в соответствующем возрасте [22].

Для женщин, желающих забеременеть, одним из вариантов является экстракорпоральное оплодотворение донорских ооцитов с добавлением экзогенных эстрогенов и прогестагенов, которые позволяют эндометрию поддерживать перенесенный эмбрион. Возраст донора ооцитов важнее возраста реципиента. Этот метод довольно успешен, но даже без него некоторые женщины с диагностированной ПНЯ беременеют. Доказано, что ни один метод лечения не повышает частоту овуляции или не восстанавливает фертильность у женщин с первичной недостаточ-

ностью яичников. Однако в настоящее время изучается возможность восстановления фертильности [48, 49].

Примечательно, что по крайней мере у 50% женщин после развития недостаточности яичников в них остаются фолликулы [2], которые можно реактивировать для получения компетентных ооцитов, что подтверждается активацией спящих фолликулов *in vitro*. В ряде публикаций обсуждаются механизмы и клинические данные, относящиеся к новым терапевтическим стратегиям с использованием фрагментации яичников, стволовых клеток или богатой тромбоцитами плазмы для восстановления функции яичников у женщин старшего возраста (>38 лет). Методы реактивации фолликулов демонстрируют многообещающие экспериментальные результаты и были успешными в некоторых случаях, когда была установлена ПНЯ. Помимо этого, обсуждается вопрос о том, как новые знания о биологических механизмах, регулирующих динамику фолликулов и компетентность ооцитов, могут помочь в устранении повреждений яичников, поскольку ни один метод не влияет на качество ооцитов. Дополнительные исследования должны быть направлены на увеличение количества и улучшение качества фолликулов. Наконец, существует небольшая, но важная группа женщин, у которых нет остаточных фолликулов и которым требуется получение ооцитов из стволовых клеток [50–53].

Понимание влияния факторов окружающей среды на ПНЯ и старение яичников крайне важно в контексте общественного и клинического здравоохранения. Выявляя факторы риска, медицинские работники могут разрабатывать целенаправленные и стратегические планы профилактики и вмешательства. Более того, эти знания могут способствовать укреплению репродуктивного здоровья и минимизации воздействия вредных факторов окружающей среды [14, 54].

Вклад авторов: Т.Ю. Пестрикова – концепция и дизайн исследования, написание текста; Т.И. Юрасова – сбор и обработка материала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Authors' contributions: T.Yu. Pestrikova – study concept and design, writing the text; T.I. Yurasova – material collection, material processing.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Funding. The work was carried out without sponsorship.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Юрасова Татьяна Игоревна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: Pro100Tata@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0187-9937

Поступила в редакцию: 21.08.2025

Поступила после рецензирования: 29.08.2025

Принята к публикации: 04.09.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatyana Yu. Pestrikova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Tatyana I. Yurasova – postgraduate student, Far Eastern State Medical University. E-mail: Pro100Tata@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0187-9937

Received: 21.08.2025

Revised: 29.08.2025

Accepted: 04.09.2025