

В.І. Пирогова

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

УДК: 618.1 (075.8)

ПЕРВИННА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯЄЧНИКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. *Первинна недостатність яєчників (ПНЯ)* є спектром захворювань, що впливають на жіночу фертильність, сприяють захворюваності й смертності та пов'язані з наростаючим дефіцитом естрогенів. Первинна недостатність яєчників, поширеність якої зараз наближається до 4%, стає все більшою проблемою громадського здоров'я. ПНЯ впливає на психічне здоров'я, фертильність, здоров'я серцево-судинної системи та здоров'я кісток. Незважаючи на відсутність єдиної думки щодо критеріїв оцінки ПНЯ, важливо обстежувати будь-яку жінку з первинною чи вторинною аменореєю. Первинна аменорея визначається як відсутність менструацій протягом усього життя, якщо менархе не настало до 15 років або через три роки після телархе. Вторинна аменорея визначається відсутністю менструації протягом трьох послідовних місяців за раніше регулярних менструацій або відсутністю менструацій протягом 6 місяців поспіль за раніше нерегулярних менструацій. ПНЯ діагностується на тлі аменореї при двох підвищених значеннях ФСГ у менопаузальному діапазоні (>25 МО/л), отриманих з інтервалом у 30 днів. У цій статті описано визначення, принципи діагностики та менеджменту первинної недостатності яєчників.

Ключові слова: первинна недостатність яєчників, аменорея, психічне здоров'я жінки, фертильність, здоров'я серцево-судинної системи жінки, здоров'я кісток

Стан репродуктивного здоров'я української нації перебуває далеко за межами міжнародних стандартів і характеризується низьким рівнем народжуваності на тлі високого рівня основних показників — безпліддя, мертвонароджуваності, спонтанних абортів, вроджених вад розвитку, материнської, перинатальної і малюкової смертності. Провідною тенденцією еволюції сучасної вікової структури української нації є її постаріння, зумовлене зниженням народжуваності, змінами в смертності та структурними чинниками. Нині частка передчасних смертей в Україні відбувається через основні неінфекційні захворювання, а саме: серцево-судинні, новоутворення та діабет [1].

Первинна недостатність яєчників (ПНЯ) є спектром захворювань, що впливають на жіночу фертильність, сприяють захворюваності й смертності та пов'язані з наростаючим дефіцитом естрогенів [13]. Цей спектр захворювань раніше називався передчасною недостатністю яєчників, однак ця термінологія вийшла з ужитку, оскільки ступінь ураження яєчників може змінюватися з часом. Встановлення діагнозу, а отже, ефективне лікування ПНЯ часто запізнюються [8]. Діагноз ПНЯ в молодій жінки потенційно може змінити її життя, мати негативні фізичні й емоційні наслідки для пацієнтки та її сім'ї. Тому важливо, щоб діагноз був правильно і вчасно встановлений. Однак також важливо, щоб діагноз ПНЯ не був встановлений помилково, оскільки це також може мати руйнівний вплив на емоційне благополуччя жінки [8].

Частка жінок, на яких впливає первинна недостатність яєчників (ПНЯ), не відображає руйнівних наслідків, які спричиняє цей спектр захворювань. ПНЯ вражає приблизно 1-2% жінок віком до 40 років та ще менше жінок віком до 30 років (приблизно 0,1%) [19].

Первинна недостатність яєчників, поширеність якої зараз наближається до 4%, стає все більшою проблемою громадського здоров'я. Часто згадуваний рівень поширеності ПНЯ в 1% зараз видається заниженим, а останні глобальні дані свідчать про загальний рівень поширеності в 3,7%, який, імовірно, буде ще вищим у країнах із середнім або низьким індексом людського розвитку [21]. Оскільки ятрогенні втручання при загрозливих для життя станах стають все більш успішними, рівень ятрогенної ПНЯ, здебільшого внаслідок хірургічного втручання та хіміо-/променевої терапії, також зростає, як і пов'язана з ПНЯ захворюваність і смертність [21].

ПНЯ призводить до порушення метаболічних і кардіологічних факторів, які сприяють значному підвищенню ризику серцево-судинних захворювань, несприятливо впливають на скелетно-м'язову та центральну нервову систему [11]. ПНЯ пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, остеопорозу та неврологічних розладів, таких як деменція та хвороба Паркінсона. Метааналіз показав, що ПНЯ є незалежним фактором ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) [22] і смертності від серцево-судинних захворювань [13]. Нещодавне велике дослідження жінок із ПНЯ показало, що первинний сукупний

показник серцево-судинного ризику був вищим у жінок із ятрогенною ПНЯ (11,3/1000 жіночих років) порівняно зі спонтанним ПНЯ (8,8/1000 жіночих років) і без ПНЯ (5,7/1000 жіночих років) [26].

Відповідно зростає увага дослідників до вивчення метаболічних змін, що виникають за наявності ПНЯ [5]. Так, у перехресному дослідженні типу «випадок-контроль» за участю 98 жінок із середнім віком 49 років, у яких раніше було діагностовано ПНЯ, було встановлено значно вищий рівень загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності за відсутності вірогідних змін рівнів тригліцеридів і тенденції до підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності [10, 12, 15, 23].

Дані щодо впливу ПНЯ на глюкозу та метаболізм інсуліну суперечливі і, як правило, обмежені відносно невеликими когортними дослідженнями. Однак два найбільші дослідження на сьогодні показали, що, незважаючи на нижчий ІМТ, жінки з ПНЯ мали значно вищий рівень глюкози [7] і нижчу чутливість до інсуліну, ніж контрольна група [4].

В інших дослідженнях метаболічних процесів за наявності ПНЯ було встановлено, що серед жінок середнього віку 35 років із ПНЯ поширеність метаболічного синдрому становила 14,3% порівняно з 3,4% у жінок із регулярними менструаціями відповідного віку та індексу маси тіла [5]. Ці висновки були підтверджені Gunning et al. у дослідженні «випадок-контроль», яке включало жінок із ПНЯ та контрольну групу відповідного віку (поширеність метаболічного синдрому становила 16% проти 3% відповідно) [12]. Окрім того, за даними дослідження InterAct, проспективного когортного дослідження в рамках Європейського проспективного дослідження раку та харчування (EPIC), жінки з ПНЯ мають на 32% вищий ризик розвитку діабету в межах медіани 11 років спостереження порівняно з жінками з віком менопаузи після 50 років із підвищеним ризиком розвитку діабету наприкінці життя [23].

Отже, жінки з ПНЯ мають підвищений ризик захворюваності та передчасної смертності. У них суттєво підвищується ризик розвитку ендотеліальної дисфункції, ішемічної хвороби серця, ішемічного інсульту, підвищеної частоти остеопоротичних переломів, когнітивної дисфункції та порушення статевого благополуччя [30].

Етіологія

Вважається, що первинна недостатність яєчників виникає або через фолікулярну дисфункцію, або через виснаження фолікулів. Проте точні механізми розвитку дотепер залишаються невідомими [13]. Серед усіх діагностованих випадків спонтанної ПНЯ приблизно в 90% етіологія не була встановлена [16]. За допомогою методу каріотипування в жінок із ПНЯ були виявлені моносомія Х-хромосоми, мозаїцизм, делеції та перебудови

хромосоми Х, Х-автосомні транслокації, а також ізохромосоми [17]. Починаючи з рівня яєчників, рідкісні мутації в генах рецепторів ФСГ та ЛГ можуть змінити реакцію яєчників на ці циркулюючі гонадотропіни, що призводить до дисфункції тканини яєчників [18].

Метааналіз генних варіацій і ПНЯ показав, що кістковий морфогенетичний білок 15 538А (BMP 15 538А), премутація ламкої Х-хромосомної розумової відсталості 1 (MR1) на хромосомі Х та інгібін альфа 769 (INHA 769) (тільки в азіатів) можуть свідчити про схильність до ПНЯ. До інших імовірних генів-кандидатів належать компонент 1 мембрани рецептора прогестерону (PGRMC1), фактор диференціації 9 (GD 9) та ген гемобоксу яєчника в новонароджених (NOBOX) [21].

Ятрогенні причини ПНЯ, такі як оваріоектомія, хіміотерапія або променева терапія, перенесені інфекційні захворювання, серед яких епідемічний паротит, вітряна віспа, малярія, шигельоз, туберкульоз, можуть зруйнувати здорову тканину яєчника та суттєво зменшити кількість функціонуючої тканини [21].

Хромосомні аномалії, такі як синдром Тернера (X,0), можуть призвести до раннього апоптозу ооцитів внутрішньоутробно, а також до прискореного виснаження ооцитів у ранньому віці (до 10 років). Унаслідок цього в жінки в репродуктивному віці резерв яєчників практично відсутній [28]. Премутація ламкої Х-FMR1 (59-199 тринуклеотидних повторів CGG) значно збільшує ризик ПНЯ в жінок порівняно із загальною популяцією [21]. Генетичні мутації та автосомно-рецесивні захворювання, такі як галактоземія (зниження галактозо-1-фосфату), атаксія-телеангіектазія (ген АТМ) та синдром блефарофімозу-птозу-епікантусу (відомий як BPES, мутація у FOXL), мають невизначений вплив на ПНЯ [21].

З розвитком ПНЯ пов'язують автоімунні захворювання, такі як надниркова недостатність (хвороба Аддісона), гіпотиреоз (тиреїдит Хашимото), ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, цукровий діабет 1-го типу, нетипова вроджена гіперплазія надниркових залоз, міастенія та запальні захворювання [8]. Розглядається вплив чинників навколишнього середовища (нікотин, фталати, бісфенол-А, диметилбензантрацен), які можуть сприяти ПНЯ шляхом зв'язування з рецепторами на клітинах гранульози яєчників, що призводить до активації проапоптотичних генів та інгібування ароматази, а зрештою до зниження циркулюючого естрадіолу [29].

Діагностика

Незважаючи на відсутність єдиної думки щодо критеріїв оцінки ПНЯ, важливо обстежувати будь-яку жінку з первинною чи вторинною аменореєю.

Первинна аменорея визначається як відсутність менструацій протягом усього життя, якщо

менархе не настало до 15 років або через три роки після телархе. *Вторинна аменорея* визначається відсутністю менструації протягом трьох послідовних місяців за раніше регулярних менструацій або відсутністю менструацій протягом 6 місяців поспіль за раніше нерегулярних менструацій [14].

Для оцінки пацієнтки щодо ПНЯ важливо зібрати ретельний і повний анамнез [24]. Анамнез повинен включати такі важливі аспекти, як вік, супутні захворювання, гінекологічний анамнез, акушерський анамнез та соціальні фактори, зокрема потенційні стресори. При зборі анамнезу дуже важливо дізнатися про історію різних захворювань, включаючи, крім іншого, епідемічний паротит, шигелу, туберкульоз, малярію та вітряну віспу, збудники яких можуть вражати яєчник, викликаючи оофорит і потенційне пошкодження резерву ооцитів [25]. Необхідно обговорити можливість будь-яких ятрогенних причин ПНЯ, включаючи оваріектомію, хіміотерапію (алкілюючі агенти/антрацикліни) або опромінення [30].

Гінекологічний анамнез включає вік настання менархе, характеристики менструального циклу, використання контрацепції, захворювання, що передаються статевим шляхом. Характеристики менструального циклу, які необхідно отримати, включають частоту, тривалість, кількість менструальних виділень (легкі, помірні чи рясні), дату останньої менструації, а також будь-які зміни, які зазначає пацієнтка.

Акушерський анамнез повинен включати загальну кількість вагітностей, пологів, зокрема передчасних, абортів (планові або мимовільні) та загальну кількість живих дітей. Акушерський анамнез також включає природне або індуковане зачаття, застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), спосіб розродження, акушерські ускладнення в анамнезі (гестаційна гіпертензія, гестаційний діабет, преєклампсія з важкими проявами або без них, еклампсія, кровотечі впродовж вагітності).

Сімейний анамнез включає з'ясування наявності будь-якої спадкової розумової відсталості, тремору/атаксії, когнітивні захворювання, вроджені дефекти або автоімунні розлади в родичів I і II лінії.

Соціальний анамнез має на меті визначити сімейний стан, вживання алкоголю, тютюнопаління, вживання легких наркотиків, а також частоту/інтенсивність фізичних вправ.

Ретельний аналіз систем також сприяє більш цілеспрямованій диференційній діагностиці ПНЯ на підставі ознак та симптомів, що зазначає пацієнтка. Наприклад, при вторинній аменореї важливо дізнатися про головний біль, галакторею або будь-які зміни в полях зору пацієнтки, оскільки саме ці симптоми можуть свідчити про наявність пролактиноми гіпофізу [19]. Огляд систем

повинен також включати оцінку симптоматики ендокринних порушень (непереносимість спеки, холоду, стомлюваність, збільшення ваги, втрата ваги, припливи, нічна пітливість, серцебиття, поліурія, полідипсія, діарея, закреп), сечостатевих (дисурія, вагінальні виділення, вагінальний свербіж, сухість піхви або диспареунія) та неврологічних симптомів (розумова відсталість, дефіцит полів зору, головний біль, порушення пам'яті) [8, 13].

Фізичний огляд повинен включати показники життєво важливих функцій, зокрема артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, частоту дихання, вагу/індекс маси тіла, пальпацію щитоподібної залози.

Загальний огляд хворої проводиться з метою виявлення патогномонічних ознак захворювання, наприклад для синдрому Тернера низький зріст; шийний птеригіум; черепно-лицеві дизморфії; вальгусна девіація колінних та ліктьових суглобів; вкорочення метакарпальних і метатарзальних кісток; остеопороз; бочкоподібна грудна клітка; низька лінія росту волосся на шиї; антимонголоїдний розріз очей; птоз; епікант; ретрогенія; низьке розташування вушних раковин [28].

У пацієнток із первинною аменореєю обстеження слід починати з каріотипування для виявлення генетичних аномалій [14, 31].

Важливо отримати візуалізацію репродуктивного тракту пацієнтки, як правило, з використанням трансвагінального ультразвуку, щоб встановити будь-які очевидні відхилення, такі як відсутність матки, фалопієвих труб або яєчників (наприклад, мюллерова агенезія) [31]. УЗД органів малого таза також надає інформацію про об'єм яєчників, а також кількість антральних фолікулів у кожному яєчнику. При ПНЯ очікується, що об'єм яєчників буде зменшеним, а антральні фолікули не візуалізуються або є поодинокими [16].

При вторинній аменореї насамперед необхідно виключити вагітність, оцінити наявність будь-яких хронічних захворювань, що впливають на загальний стан здоров'я пацієнтки, депресії чи анорексії, визначити рівень фізичної активності [13].

Оцінку стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчкової системи слід оцінювати за визначенням рівнів пролактину, фолікулоstimулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) та тиреотропного (ТТГ) гормонів, естріолу в сироватці крові [2, 6]. Якщо всі лабораторні дослідження, за винятком ФСГ, перебувають у межах норми, ПНЯ діагностується на тлі аменореї при двох підвищених значеннях ФСГ у менопаузальному діапазоні (>25 МО/л), отриманих з інтервалом у 30 днів [13]. Антимюллерів гормон (АМГ) можна визначати і використовувати як маркер оваріального резерву, але він не є частиною діагностичних критеріїв ПНЯ, оскільки більшість жінок із діагнозом ПНЯ мають рівень АМГ менше 1,0 [13, 31]. Якщо при фізичному огляді виявляються ознаки гіперандрогенії,

такі як гірсутизм, акне, кліторомегалія або обличчя за чоловічим типом, доцільно оцінити рівні 17-гідроксипрогестерону, тестостерону та ДГЕА-с. Вищезгадані обстеження дозволяють виключити дисфункцію щитоподібної залози (гіпо- або гіпертиреоз), пролактиному гіпофіза, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) або нетипову вроджену гіперплазію кори надниркових залоз [3].

Крім того, слід провести обстеження для виключення або підтвердження автоімунних захворювань, таких як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, міастенія, тиреоїдит Хашимото та цукровий діабет. Якщо етіологія ПНЯ залишається невстановленою після того, як всі вищезазначені захворювання були належним чином виключені, наступним кроком в оцінці генезу ПНЯ буде проведення генетичного скринінгу. Однак важливо пам'ятати, що вплив більшості генетичних мутацій на ПНЯ точно не визначено.

Лікування

Лікування ПНЯ базується на усуненні дефіциту естрогенів для зменшення вазомоторних симптомів, підтримки щільності кісток, зниження ризику переломів, зниження серцево-судинної та автоімунної захворюваності й смертності, захисту когнітивних функцій і покращення загальної якості життя пацієнток [6, 20].

Метою лікування є забезпечення підтримки щоденного рівня естрадіолу на рівні 100 пг/мл у жінок із діагнозом ПНЯ аналогічно як у жінок у перменопаузі з нормальною функцією яєчників. Основою лікування ПНЯ є призначення менопаузальної гормональної терапії до віку природної менопаузи з використанням пероральних комбінованих препаратів, що містять натуральні естрогени (естрадіолу валерат, 17 β -естрадіол тощо) та прогестини, або трансдермального/вагінального шляху введення гормонів [2, 6, 23, 27]. Жінкам із ПНЯ, які страждають від генітоуринарного менопаузального синдрому, для полегшення симпто-

мів слід рекомендувати використання топічних засобів (крем, супозиторії) з естрогенами [2].

Для молодих жінок із ПНЯ, які бажають завагітніти, кращим варіантом менеджменту є досягнення циклічних циклів менструальноподібних кровотеч, щоб максимізувати шанси на успішне застосування ДРТ або навіть настання природної вагітності [27]. Щодо допоміжних репродуктивних технологій та фертильності немає жодних доказів того, що індукція овуляції може бути надійно досягнута за допомогою гонадотропінів або аналогів гонадотропін-рилізінг гормону, на сьогодні донорство ооцитів для жінок із ПНЯ залишається найвищою ймовірністю настання вагітності [31].

Діагноз первинної недостатності яєчників повинен ґрунтуватися на переконливих доказах після виключення будь-яких супутніх патологічних процесів. Цей діагноз має серйозні наслідки для майбутнього здоров'я, фертильності та психологічного благополуччя жінки. На сьогодні не існує методів лікування, які могли б повернути назад збитки, завдані здоровим ооцитам, підвищити функціональність існуючих ооцитів або навіть створити нові ооцити. Мимовільна вагітність може бути досягнута, оскільки перебіг ПНЯ непередбачуваний [32].

Висновки

Важливо, щоб жінки з ПНЯ отримували замісну гормональну терапію (ЗГТ), з метою запобігти розвитку серцево-судинних захворювань, і щоб це лікування продовжувалося принаймні до віку природної менопаузи.

ЗГТ має більш сприятливий ефект, ніж комбіновані гормональні контрацептиви, з огляду як на ризики венозної тромбоемболії, так і неможливість забезпечення адекватного щоденного фізіологічного рівня естрогенів.

Інші терапевтичні заходи для корекції існуючих метаболічних розладів мають розглядатись у менеджменті пацієнток із ПНЯ і, зокрема, слід заохочувати увагу до факторів способу життя, таких як дієта та фізичні вправи.

Список використаної літератури

1. Щорічний звіт про стан здоров'я населення України та епідемічну ситуацію за 2022 рік. Київ, 2023.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді». Наказ МОЗ України від 17.06.2022 № 1039. Київ. 2022. Код доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-17062022-1039>
3. Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019 Jul;3:100060. [PMC free article] [PubMed]
4. Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):41-50.
5. Ates S, Yesil G, Sevet O, et al. Comparison of metabolic profile and abdominal fat distribution between karyotypically normal women with premature ovarian insufficiency and age matched controls. *Maturitas*. 2014;79(3):306-310.
6. Baber RJ, N. Panay, A. Fenton, IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; (19):109-150.
7. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, et al. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1012-1019.
8. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):911-21. [PubMed]
9. Dragojević Dikić S, Vasiljević M, Jovanović A, Dikić S, Jurišić A, Srbinović L, Vujović S. Premature ovarian insufficiency — novel hormonal approaches in optimizing fertility. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Feb;36(2):162-165. [PubMed]

10. Gulhan I, Bozkaya G, Uyar I, et al. Serum lipid levels in women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2012;19(11):1231-1234.
11. Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, et al. Coronary artery calcification in middle-aged women with premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2):314-322.
12. Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, et al. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: a case-control study. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229576.
13. Kalantaridou S, Panay N. Premature ovarian insufficiency: a toolkit for the primary care physician, *Climacteric*. 2021;24(5):425-437. DOI: 10.1080/13697137.2020.1859246
14. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Jul 01;100(1):39-48. [PubMed]
15. Knauff EA, Westerveld HE, Goverde AJ, et al. Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2008;15(5):919-923.
16. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, Panay N. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 2021 May;147:53-63. [PubMed]
17. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency, *Women's Health (Lond.)*. 2015;11:169-182.
18. Mishra GD, Chung HF, Cano A, et al., EMAS position statement: predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas*. 2019;123:82-88.
19. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009 Feb 05;360(6):606-14. [PMC free article] [PubMed]
20. NICE Guideline [NG23]: Menopause diagnosis and management. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23> (Accessed 13.09.2020).
21. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, Wolfman W. Premature ovarian insufficiency: an international menopause society white paper. *Climacteric*. 2020 (September 8):1-21. Epub ahead of print.
22. Podfigurna A, MeR czekalski B. Cardiovascular health in patients with premature ovarian insufficiency. Management of long-term consequences. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(3):109-111.
23. Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, Smolarczyk R, Katulski K, Czajkowski K, Meczekalski B. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest*. 2016 Sep;39(9):983-90. [PMC free article] [PubMed]
24. Rafique S, Sterling EW, Nelson LM. A new approach to primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec;39(4):567-86. [PMC free article] [PubMed]
25. Sen A, Caiazza F. Oocyte maturation: a story of arrest and release. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2013 Jan 01;5(2):451-77. [PubMed]
26. Stevenson JC, Collins P, Hamoda H, Lambrinoudaki I, Maas AHEM, Maclaran K, Panay N. Cardiometabolic health in premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2021;24(5):474-480, DOI: 10.1080/13697137.2021.1910232
27. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016 Dec;106(7):1588-1599. [PMC free article] [PubMed]
28. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med*. 2004 Sep 16;351(12):1227-38. [PubMed]
29. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayraud, Picard-Hagen N. et al., Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ. Health*. 2017;16(1):37.
30. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010;67:91-93.
31. Webber L, Davies M, Anderson R. et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum. Reprod*. 2016;31:926-937.
32. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Apr;68(4):499-509. [PubMed]

PRIMARY OVARIAN INSUFFICIENCY (literature review)

V.I. Pyrohova

Abstract. Primary ovarian insufficiency (POI) is a spectrum of diseases that affect female fertility, contribute to morbidity and mortality, and are associated with increasing estrogen deficiency. Primary ovarian failure, with a prevalence now approaching 4%, is a growing public health problem. POI affects mental health, fertility, cardiovascular health and bone health. Although there is no consensus on the criteria for evaluating POI, it is important to screen any woman with primary or secondary amenorrhea. Primary amenorrhea is defined as the absence of menstruation throughout life unless menarche occurs before age 15 or three years after thelarche. Secondary amenorrhea is defined as the absence of menses for three consecutive months after previously regular menses or the absence of menses for 6 consecutive months with previously irregular menses. POI is diagnosed on the background of amenorrhea with two elevated FSH values in the menopausal range (>25 IU/L), obtained at an interval of 30 days. This article describes the definition, principles of diagnosis and management of primary ovarian insufficiency.

Keywords: primary ovarian insufficiency, amenorrhea, women's mental health, fertility, women's cardiovascular health and women's bone health.

Для цитування: Пирогова ВІ. Первинна недостатність яєчників (огляд літератури). *Практикуючий лікар*, 2024. № 2, с. 28-32. DOI: 10.31793/2413-5461.2024.13-2.28.

Адреса для листування: Пирогова Віра Іванівна, vira.pyrohova@gmail.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФПДО, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 76010, Україна.

Відомості про авторів: Пирогова Віра Іванівна, докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. ORCID: 0000-0002-1205-6365.

Особистий внесок: Пирогова Віра Іванівна — генератор ідеї, написання статті.

Фінансування: Стаття підготовлена за власні кошти.

Декларація: Авторка задекларувала відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Походження статті: Надійшла до редакції 07.05.2024 р., прийнята на друкування 14.05.2024 р., надрукована 27.06.2024 р.

For citation: Pyrohova VI. Primary ovarian insufficiency (literature review). *The Practitioner*, 2024. No. 2, p. 28-32. DOI: 10.31793/2413-5461.2024.13-2.28.

Correspondence address: Pyrohova Vira Ivanivna, vira.pyrohova@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Lviv, st. Pekarska, 69, 76010, Ukraine.

Information about the authors: Vira Ivanivna Pyrohova, doctor of medical sciences, professor, Head of the department of obstetrics, gynecology and perinatology of FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID: 0000-0002-1205-6365.

Personal contribution: Pyrohova VI — idea generator, writing an article.

Funding: The article has been prepared with own funds.

Declaration of Ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial bias.

Article: Received 07.05.2024, accepted 14.05.2024, published 27.06.2024.