

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОВАРИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ЕЁ ПОСЛЕДСТВИЯ, СМЕРТНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

© С.В. Лопухов, Е.В. Филиппов

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Данный обзор посвящён теме преждевременной овариальной недостаточности (ПОН), как весьма актуальной теме в современной медицине (до 2% женщин в популяции страдает от этого заболевания). Однако больные с преждевременной овариальной недостаточностью, не только до сих пор не получают какого-либо лечения, но и постановка у них данного диагноза вызывает очень много трудностей. И даже после постановки верного диагноза, данные пациентки не находятся на специальном учёте, при том, что у них уже развивается гормональный дисбаланс. У этих женщин развиваются две группы осложнений: краткосрочные, связанные с быстрым дефицитом эстрогенов в организме, и куда более опасные долгосрочные, затрагивающие множество органов и даже систем. А между тем, у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью повышен риск смерти от всех причин. В особенности: от ишемической болезни сердца (ИБС), болезней дыхательной системы, мочеполовых заболеваний и внешних причин. И это, даже несмотря на то, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти среди женщин во всем мире. Именно женщины с ПОН подвержены наиболее высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с женщинами, находящимися в нормальной менопаузе. Исходя из этого, эти пациентки составляют одну из важнейших групп, на которую должны быть ориентированы стратегии скрининга и профилактики в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний. Эти стратегии должны включать использование инструментов стратификации риска для выявления женщин, нуждающихся в изменении образа жизни и фармакологической терапии с целью профилактики у них возникновения подобных заболеваний. Так как это является единственным способом длительного поддержания высокого уровня качества жизни у этих женщин.

Ключевые слова: *преждевременная овариальная недостаточность; преждевременная недостаточность яичников; сердечно-сосудистые заболевания; гипоэстрогенизм.*

PREMATURE OVARIAN FAILURE, ITS CONSEQUENCES, MORTALITY AND IMPACT ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

S.V. Lopukhov, E.V. Filippov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

This review focuses on the topic of premature ovarian failure (POF) as highly relevant in modern medicine (up to 2% of women in the population suffer from this disease). However, patients with



premature ovarian failure not only are still not receiving any treatment, but even making this diagnosis is very difficult. Even after a correct diagnosis is made, these patients are not followed up, despite the fact they have already developed a hormonal imbalance. These women develop two groups of complications: short-term complications associated with a rapid estrogen deficiency in the body, and much more dangerous long-term complications affecting multiple organs and even systems. But in the meanwhile, women with premature ovarian failure are under increased risk of death from all causes, in particular from coronary heart disease (CHD), respiratory diseases, genitourinary diseases and from external causes. And this is despite the fact that cardiovascular diseases (CVD) are already the leading cause of death among women worldwide. It is women with POF that are at the highest risk of development of cardiovascular diseases, compared to women with normal menopause. These patients, therefore, constitute one of the most important groups to be targeted by screening and prevention strategies primarily for cardiovascular diseases. These strategies should include the use of risk stratification tools to identify women that need lifestyle modifying and pharmacological therapy to prevent development of such diseases in them. This is the only way to maintain a high quality of life in these women over the long term.

Keywords: *primary ovarian insufficiency; premature ovarian failure; cardiovascular diseases; hypoestrogenism.*

Преждевременная овариальная недостаточность (ПОН) – определяется как потеря яичниками своих физиологических функций до наступления ими возраста естественной менопаузы (40-45 лет) [1]. Клинически ПОН определяется наличием в анамнезе аменореи (не менее 4 мес.) и/или указанием на двустороннее удаление яичников в возрасте до 40 лет. Лабораторно преждевременная овариальная недостаточность определяется повышением концентрации сывороточного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) >40 МЕ/л и/или снижением уровня эстрадиола ниже 20 пг/мл [2].

Преждевременная овариальная недостаточность поражает примерно 1-2% женщин в возрасте до 40 лет [3].

Преждевременная овариальная недостаточность может оказывать влияние на преждевременную заболеваемость и смертность [4]. Она связана с тяжёлым гипоэстрогенизмом, который оказывает отрицательное воздействие на различные системы женского организма [1]. Впервые это состояние было описано известным американским эндокринологом Фуллером Олбрайтом в 1942 г. и определено как первичная недостаточность яичников [5]. Преждевременная овариальная недостаточность – это заболевание с не до конца

известной этиологией, но уже сейчас мы можем выделить две основные её причины: идиопатическую и ятрогенную. Идиопатическая преждевременная овариальная недостаточность ассоциирована с генетическими, аутоиммунными, воспалительными, ферментативными и метаболическими заболеваниями, а также употреблением никотина и нерегулярным менструальным циклом в анамнезе [6,7]. Ятрогенная ПОН возникает главным образом в результате лечения онкологических заболеваний; к ним относятся хирургические вмешательства (такие как билатеральная оофорэктомия), химиотерапия и радиотерапия [6]. Реже она возникает в результате хирургического лечения других, в первую очередь гинекологических, заболеваний, во время хирургических операций, проводимых на яичниках и в области малого таза, если они сопровождаются двусторонним удалением яичников [8,9].

Последствия преждевременной овариальной недостаточности

Последствия ПОН можно разделить на 2 группы: краткосрочные и долгосрочные.

Краткосрочные последствия преждевременной овариальной недостаточности возникают, главным образом, вследствие быстро формирующегося дефицита

эстрогенов в организме. Краткосрочные последствия могут включать в себя вазомоторные симптомы, такие как приливы крови, ночное потоотделение, чувство сердцебиения и головные боли [10].

Долгосрочными рисками для здоровья будут являться: бесплодие, остеопороз, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания, а также повышенный риск преждевременной смерти [10]. Женщины с диагнозом ПОН также сталкиваются с психологическими проблемами, включая раздражительность, забывчивость, бессоницу и плохую концентрацию. У этих женщин увеличивается риск развития пограничных психических состояний (депрессии и неврозы), а также серьёзных психических заболеваний, в том числе и деменции [6]. Кроме того, у женщин с ПОН может наблюдаться вагинальная атрофия, которая очень часто является причиной диспареунии (болезненный половой акт).

Отсутствие синтеза стероидов в яичниках имеет серьёзные последствия для здоровья женщин (рис. 1). Кратковременные последствия схожи со спонтанной менопаузой и относятся в основном к проявлению климактерического синдрома [10].

В более долгосрочной перспективе ПОН затрагивает целый ряд аспектов. Вследствие этого резко снижает вероятность самопроизвольной беременности

[11]. Потеря эстрогена приводит также к мочеполовой атрофии. Наиболее распространённые мочеполовые симптомы включают сухость влагалища, его раздражение и зуд [12]. Атрофия мочеполовой системы и гипоестрогенизм также мешают ведению нормальной половой жизни женщины [13]. У них увеличивается риск аутоиммунных заболеваний, таких как: аутоиммунный гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет 1-го типа, гипопаратиреоз, а также злокачественных анемий [14]. Преждевременная овариальная недостаточность ассоциирована со снижением минеральной плотности костей, а также повышением риска развития остеопороза и патологических переломов костей [15]. У женщин с преждевременной овариальной недостаточностью увеличивается хрупкость и ломкость ногтей и волос. Волосы могут начинать самопроизвольно выпадать, что увеличивает риск развития алопеции [15]. Женщины с ПОН подвергаются серьёзному психологическому стрессу, и некоторые исследования показали повышение риска развития у них нейродегенеративных заболеваний [6].

Всё это ведёт к прогрессивному ухудшению качества жизни у этих женщин, что выражается в неуклонном сокращении продолжительности жизни, в первую очередь из-за сердечно-сосудистых заболеваний.



Рис. 1. Физиологическое действие эстрогенов, адаптировано из [6]

Смертность

У женщин с преждевременной овариальной недостаточностью повышен риск смерти от всех причин. По данным крупного норвежского исследования, в котором участвовало 19 731 женщина, было обнаружено, что менопауза до 40 лет связана с повышением смертности на 1,06 (доверительный интервал (ДИ) 0,99-1,14) по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступила в возрасте 50-52 лет [16]. Также было показано, что ранняя менопауза сокращает ожидаемую продолжительность жизни. Данные проспективного когортного исследования 68 154 взрослых женщин из США показали, что смертность от всех причин выше среди женщин, сообщивших о наступлении менопаузы в возрасте 40-44 лет, по сравнению с женщинами, сообщившими о наступлении менопаузы в возрасте 50-54 лет (коэффициент процента (ОР)=1,04, 95%; ДИ 1,00-1,08) [17]. Повышенный риск смерти от всех причин в основном связан со смертностью от ИБС (ОР=1,09, 95% ДИ 1,00-1,18), болезнью дыхательных путей (ОР=1,19, 95% ДИ 1,02-1,39), мочеполовых

заболеваний (ОР=1,39, 95% ДИ 1,07-1,82) и внешних причин (ОР=1,56, 95% ДИ 1,21-2,02) [18]. Женщины с ПОН имеют повышенный риск заболеваемости, а также смертности, как показано выше.

Не так давно Европейское общество репродукции человека опубликовало руководство по ведению больных с преждевременной овариальной недостаточностью [19]. По мнению экспертов, женщин с преждевременной овариальной недостаточностью в первую очередь следует консультировать по вопросам снижения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Им следует отказаться от употребления алкоголя и курения, заняться регулярными, но не чрезмерными физическими нагрузками, поддерживать нормальную массу тела, а также прекратить бесконтрольный приём антидепрессантов как средства лечения повседневных стрессов, с целью снижения у них риска преждевременной смерти. Сердечно-сосудистая оценка должна состоять из ежегодного мониторинга артериального давления, уровня холестерина, индекса массы тела, а также статуса курения (рис. 2).



Рис 2. Эстрогены и причины недостатка у женщин, адаптировано из [19]

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти среди женщин во всём мире. Несмотря на общее снижение смертности от ССЗ за последние 40 лет, смертность среди молодых женщин стала увеличиваться примерно с начала 2000 года [18]. Частота инфарктов миокарда (ИМ) у женщин, хотя и ниже, чем у мужчин, в среднем по популяции, однако она резко возрастает после наступления менопаузы. Тем не менее точная роль в этом самой менопаузы на настоящий момент не столь ясна [20].

ССЗ включает в себя четыре основные нозологии:

- ишемическая болезнь сердца (ИБС) (клинически проявляющаяся инфарктом миокарда (ИМ), стенокардией напряжения, сердечной недостаточностью и коронарной смертью);

- цереброваскулярная болезнь (клинически проявляющаяся инсультом и транзиторной ишемической атакой);

- заболевания периферических артерий (клинически проявляющиеся перемежающейся хромотой);

- атеросклероз аорты и аневризма грудной или брюшной аорты.

Отмечается, что женщины с ПОН имеют более высокий риск развития у них сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных с ними смертельных исходов, чем здоровые женщины, предположительно из-за потери защитной функции яичников и последующего дефицита эндогенных эстрогенов [21].

Преждевременная овариальная недостаточность является независимым, но умеренным фактором риска развития ИБС и ССЗ в целом [22]. Кроме того, у женщин, перенесших профилактическую двустороннюю овариоэктомию в возрасте до 40 лет, постоянно отмечается повышенный риск развития ССЗ и инфаркта мозга [23-25]. Основными факторами сердечно-сосудистого риска у женщин являются: персональный анамнез ИБС или других атеросклеротических заболеваний сосудов

(периферических артерий, цереброваскулярные и аортальные заболевания), возраст старше 55 лет, семейный анамнез преждевременной ИБС (мужчины первой степени родства до 50 лет или женщины до 60 лет), артериальная гипертензия, дислипидемия – высокий уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и/или низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), сахарный диабет, метаболический синдром, хроническая болезнь почек (ХБП), курение, постменопаузальный статус, психологический стресс (депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство), воспалительные травматические заболевания и осложнения, связанные с беременностью (эклампсия, преэклампсия, гестационная гипертензия, гестационный диабет). Повышение уровня триглицеридов, ожирение и малоподвижный образ жизни также связаны с повышенным коронарным риском [20].

Именно оценка факторов риска должна быть важнейшим компонентом периодических медицинских осмотров [20,26]. Необходимо контролировать: артериальное давление (АД), уровень холестерина в крови, массу тела и статус курения, но не стоит забывать и про другие факторы риска. Таким людям необходимо не реже одного раза в год проходить периодический медицинский осмотр с целью контроля основных показателей здоровья, а также, по возможности, стараться самостоятельно контролировать их.

У женщин с ПОН в первую очередь должны быть скорректированы те факторы риска, которые они могут изменить самостоятельно (отказ от курения, рациональное дробное питание с исключением легкоусвояемых углеводов, нормализация массы тела, регулярные, но не чрезмерные занятия физическими упражнениями, а также поддержание здорового образа жизни). Женщины в пременопаузальном периоде страдающие ишемической болезнью сердца, имеют достоверно более низкие уровни эстрадиола в плазме крови по сравнению со здоровыми женщинами [27].

Эстрогены оказывают влияние на сократительную функцию миоцитов желудочков и на внутриклеточную кинетику Ca^{2+} в клетках коронарного эндотелия, оказывая таким образом антиаритмическое действие на кардиомиоциты. Было показано, что эндотелиальная функция, измеряемая посредством потоковой дилатации плечевой артерии, значительно снижается у женщин с ПОН. Кроме того, снижается количество циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток, что коррелирует с пониженным уровнем эстрадиола в сыворотке крови [28]. Более того, у женщин с ПОН отмечается увеличение толщины интимы сонных артерий и снижение диастолической функции левого желудочка [2]. У женщин с ПОН также были обнаружены отклонения в липидном профиле, но результаты оказались противоречивы в отношении конкретных липопротеидов.

Несмотря на то, что имеются противоречивые данные по показателям липидного профиля и инсулинорезистентности, общий сердечно-сосудистый риск у женщин с ПОН был достоверно повышен. Снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) является более серьезным коронарным риском у женщин с ПОН, чем повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Липопротеин (А) является детерминантом ИБС (проявляющейся стенокардией или инфарктом миокарда) у женщин в менопаузе. По-видимому, концентрация общего холестерина ассоциирована с ИБС, но только у женщин в менопаузе достигает высокого уровня (>265 мг/дл ($6,9$ ммоль/л)). Триглицериды также влияют на коронарный риск у пожилых женщин, особенно при уровнях выше 400 мг/дл ($4,5$ ммоль/л) [29,30].

У женщин с ПОН имеется несколько факторов риска развития ССЗ: эндотелиальная дисфункция, вегетативная дисфункция, нарушение липидного профиля и метаболический синдром. Как следствие этого, у женщин, страдающих преждевременной овариальной недостаточностью, наблюдается более раннее начало ИБС, а

также увеличение риска развития смерти от ССЗ [31]. Существует обратная зависимость между возрастом наступления естественной менопаузы и сердечно-сосудистой смертностью [32]. Считается, что риск развития смерти из-за ИБС приблизительно на 80% увеличивается у женщин с ПОН по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступила в возрасте $49-55$ лет [28]. Предположительно, каждый год задержки менопаузы снижает риск сердечно-сосудистой смерти на 2% [33].

Увеличение риска ССЗ также наблюдается у женщин в пременопаузе, у которых наличие артериальной гипертензии ассоциировано с 10 -кратным увеличением коронарной смертности.

Заключение

Преждевременная овариальная недостаточность – это сложное и тяжёлое заболевание, нуждающееся в мультидисциплинарном подходе к своему лечению. Из вышеизложенного следует: необходимость в раннем выявлении женщин с преждевременной овариальной недостаточностью, а также их своевременное лечение. Однако постановка диагноза у этих женщин крайне затруднена, в связи с отсутствием жалоб на начальной стадии заболевания или же с не специфичностью, которая не позволяет правильно, и вовремя поставить диагноз. Поэтому, такие пациенты попадают к врачу уже при развитии у них одного или нескольких долгосрочных последствий преждевременной овариальной недостаточности. Это не дает возможности своевременно начать лечение и ведёт к прогрессирующему падению качества жизни. Такие пациентки составляют одну из важнейших групп, на которую должны быть ориентированы стратегии скрининга и профилактики в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний. Эти стратегии должны включать использование инструментов стратификации риска для выявления женщин, нуждающихся в изменении образа жизни и фармакологической терапии с целью профилактики у них возникновения подобных заболеваний. Также

таких больных следует объединить в специальную группу диспансерного наблюдения в связи с повышенным риском развития у них хронических неинфекционных заболеваний. Эти женщины нуждаются в регулярном контроле состояния своего здоровья, а также быстром и адекватном лечении в случае его ухудшения. Только своевременная постановка диагноза, а

также правильное ведение данной категории больных способны максимально долго обеспечивать у них высокий уровень качества жизни.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Литература

- Luisi S., Orlandini C., Regini C., et al. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management // *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015. Vol. 38, №5. P. 597-603. doi:10.1007/s40618-014-0231-1
- Vujovic S., Brincat M., Erel T., et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure // *Maturitas*. 2010. Vol. 67, №1. P. 91-93. doi:10.1016/j.maturitas.2010.04.011
- Coulam C., Adamson S., Annegers J. Incidence of Premature Ovarian Failure // *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1987. Vol. 42, №3. P. 182-183. doi:10.1097/00006254-198703000-00020
- Shuster L., Rhodes D., Gostout B., et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences // *Maturitas*. 2010. Vol. 65, №2. P. 161-166. doi:10.1016/j.maturitas.2009.08.003
- Albright F., Smith P., Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature // *The American Journal of the Medical Sciences*. 1942. Vol. 204, №5. P. 625-648. doi:10.1097/0000441-194211000-00001
- Nelson L. Primary ovarian insufficiency // *New England Journal of Medicine*. 2009. Vol. 360, №6. P. 606-614. doi:10.1056/nejmcp0808697
- Nuovo S., Passeri M., Di Benedetto E., et al. Characterization of endocrine features and genotype – phenotypes correlations in blepharophimosis – ptosis – epicanthus inversus syndrome type 1 // *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015. Vol. 39, №2. P. 227-233. doi:10.1007/s40618-015-0334-3
- Chang S.H., Kim C.S., Lee K.S., et al. Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause // *Maturitas*. 2007. Vol. 58, №1. P. 19-30. doi:10.1016/j.maturitas.2007.04.001
- Wang H., Chen H., Qin Y., et al. Risks associated with premature ovarian failure in Han Chinese women // *Reproductive Bio Medicine Online*. 2015. Vol. 30, №4. P. 401-407. doi:10.1016/j.rbmo.2014.12.013
- Lokkegaard E., Jovanovic Z., Heitmann B.L., et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy // *Maturitas*. 2006. Vol. 53, №2. P. 226-233. doi:10.1016/j.maturitas.2005.04.009
- Bidet M., Bachelot A., Bissauge E., et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011. Vol. 96, №12. P. 3864-3872. doi:10.1210/jc.2011-1038
- Portman D.J., Gass M. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society // *The Journal of Sexual Medicine*. 2014. Vol. 11, №12. P. 2865-2872. doi:10.1111/jsm.12686
- Gibson-Helm M., Teede H., Vincent A. Symptoms, health behavior and understanding of menopause therapy in women with premature menopause // *Climacteric*. 2014. Vol. 17, №6. P. 666-673. doi:10.3109/13697137.2014.913284
- Yan G., Schoenfeld D., Penney C., et al. Identification of premature ovarian failure patients with underlying autoimmunity // *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*. 2000. Vol. 9, №3. P. 275-287. doi:10.1089/152460900318461
- Albright F., Smith P., Richardson A.M. Postmenopausal osteoporosis // *Journal of the American Medical Association*. 1941. Vol. 116, №22. P. 2465-2474. doi:10.1001/jama.1941.02820220007002
- Jacobsen B.K. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women // *American Journal of Epidemiology*. 2003. Vol. 157, №10. P. 923-929. doi:10.1093/aje/kwg066
- Mondul A.M., Rodriguez C., Jacobs E.J., et al. Age at natural menopause and cause-specific mortality // *American Journal of Epidemiology*. 2005. Vol. 162, №11. P. 1089-1097. doi:10.1093/aje/kwi324
- Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *The Lancet*. 2015. Vol. 385, №9963. P. 117-171. doi:10.1016/s0140-6736(14)61682-2
- ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency // *Human Reproduction*. 2016. Vol. 31, №5. P. 926-937. doi:10.1093/humrep/dew027
- Langrish J.P., Mills N.L., Bath L.E., et al. Cardio-

- vascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure // *Hypertension*. 2009. Vol. 53, №5. P. 805-811. doi:10.1161/hypertensionaha.108.126516
21. Roeters van Lennep J.E., Heida K.Y., Bots M.L., et al. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis // *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014. Vol. 23, №2. P. 178-186. doi:10.1177/2047487314556004
 22. Baba Y., Ishikawa S., Amagi Y., et al. Premature menopause is associated with increased risk of cerebral infarction in Japanese women // *Menopause*. 2010. Vol. 17, №3. P. 506-510. doi:10.1097/gme.0b013e3181c7dd41
 23. Barrett-Connor E. Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease // *Current Opinion in Pharmacology*. 2013. Vol. 13, №2. P. 186-191. doi:10.1016/j.coph.2013.01.005
 24. Parker W.H., Broder M.S., Chang E., et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study // *Obstetrics & Gynecology*. 2009. Vol. 113, №5. P. 1027-1037. doi:10.1097/aog.0b013e3181a11c64
 25. Sumner J.A., Kubzansky L.D., Elkind M.S., et al. Trauma Exposure and Post-traumatic Stress Disorder Symptoms Predict Onset of Cardiovascular Events in Women // *Circulation*. 2015. Vol. 132, №4. P. 251-259. doi:10.1161/circulationaha.114.014492
 26. Freriks K., Timmermans J., Beerendonk C.C., et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously in adult women with Turner syndrome // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011. Vol. 96, №9. P. 1517-1526. doi:10.1210/jc.2011-0346
 27. Goldmeier S., De Angelis K., Rabello Casali K., et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in primary ovarian insufficiency: clinical and experimental evidence // *American Journal of Translational Research*. 2013. Vol. 6, №1. P. 91-101.
 28. Ridker P.M., Rifai N., Cook N.R., et al. Non-HDL Cholesterol, Apolipoproteins A-I and B100, Standard Lipid Measures, Lipid Ratios, and CRP as Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women // *JAMA*. 2005. Vol. 294, №3. P. 326-333. doi:10.1001/jama.294.3.326
 29. Bennet A., Di Angelantonio E., Erqou S., et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data // *Archives of Internal Medicine*. 2008. Vol. 168, №6. P. 598-608. doi:10.1001/archinte.168.6.598
 30. Knauff E.A., Westerveld H.E., Goverde A.J., et al. Lipid profile of women with premature ovarian failure // *Menopause*. 2008. Vol. 15, №5. P. 919-923. doi:10.1097/gme.0b013e31816b4509
 31. Gallagher L.G., Davis L.B., Ray R.M., et al. Reproductive history and mortality from cardio-vascular disease among women textile workers in Shanghai, China // *International Journal of Epidemiology*. 2011. Vol. 40, №6. P. 1510-1518. doi:10.1093/ije/dyr134
 32. Jacobsen B.K., Nilssen S., Heuch I., et al. Does age at natural menopause affect mortality from ischemic heart disease? // *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997. Vol. 50, №4. P. 475-479. doi:10.1016/s0895-4356(96)00425-8
 33. Van der Schouw Y.T., van der Graaf Y., Steyerberg E.W., et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality // *The Lancet*. 1996. Vol. 347, №9003. P. 714-718. doi:10.1016/s0140-6736(96)90075-6

References

1. Luisi S, Orlandini C, Regini C, et al. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015;38(6):597-603. doi:10.1007/s40618-014-0231-1
2. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010;67(1):91-3. doi:10.1016/j.maturitas.2010.04.011
3. Coulam C, Adamson S, Annegers J. Incidence of Premature Ovarian Failure. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1987;42(3):182-3. doi:10.1097/00006254-198703000-00020
4. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010;65(2): 161-6. doi:10.1016/j.maturitas.2009.08.003
5. Albright F, Smith PH, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1942;204(5):625-48. doi:10.1097/00000441-194211000-00001
6. Nelson L. Primary ovarian insufficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(6):606-14. doi:10.1056/nejmcp0808697
7. Nuovo S, Passeri M, Di Benedetto E, et al. Characterization of endocrine features and genotype – phenotypes correlations in blepharophimosis – ptosis – epicanthus inversus syndrome type 1. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015; 39(2):227-33. doi:10.1007/s40618-015-0334-3
8. Chang SH, Kim CS, Lee KS, et al. Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause. *Maturitas*. 2007;58(1):19-30. doi:10.1016/j.maturitas.2007.04.001
9. Wang H, Chen H, Qin Y, et al. Risks associated with premature ovarian failure in Han Chinese women. *Reproductive Bio Medicine Online*. 2015; 30(4):401-7. doi:10.1016/j.rbmo.2014.12.013
10. Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas*. 2006;53(2):226-33. doi:10.1016/j.maturitas.2005.04.009
11. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(12):

- 3864-72. doi:10.1210/jc.2011-1038
12. Portman DJ, Gass M. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *The Journal of Sexual Medicine*. 2014;11(12):2865-72. doi:10.1111/jsm.12686
 13. Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Symptoms, health behavior and understanding of menopause therapy in women with premature menopause. *Climacteric*. 2014;17(6):666-73. doi:10.3109/13697137.2014.913284
 14. Yan G, Schoenfeld D, Penney C, et al. Identification of premature ovarian failure patients with underlying autoimmunity. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*. 2000;9(3):275-87. doi:10.1089/152460900318461
 15. Albright F, Smith P, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *Journal of the American Medical Association*. 1941;116(22):2465-74. doi:10.1001/jama.1941.02820220007002
 16. Jacobsen BK. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. *American Journal of Epidemiology*. 2003;157(10):923-9. doi:10.1093/aje/kwg066
 17. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, et al. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *American Journal of Epidemiology*. 2005;162(11):1089-97. doi:10.1093/aje/kwi324
 18. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015;385(9963):117-71. doi:10.1016/s0140-6736(14)61682-2
 19. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction*. 2016;31(5):926-37. doi:10.1093/humrep/dew027
 20. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension*. 2009;53(5):805-11. doi:10.1161/hypertensionaha.108.126516
 21. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, et al. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;23(2):178-86. doi:10.1177/2047487314556004
 22. Baba Y, Ishikawa S, Amagi Y, et al. Premature menopause is associated with increased risk of cerebral infarction in Japanese women. *Menopause*. 2010;17(3):506-10. doi:10.1097/gme.0b013e3181c7dd41
 23. Barrett-Connor E. Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease. *Current Opinion in Pharmacology*. 2013;13(2):186-91. doi:10.1016/j.coph.2013.01.005
 24. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;113(5):1027-37. doi:10.1097/aog.0b013e3181a11c64
 25. Sumner JA, Kubzansky LD, Elkind MS, et al. Trauma Exposure and Post-traumatic Stress Disorder Symptoms Predict Onset of Cardiovascular Events in Women. *Circulation*. 2015;132(4):251-9. doi:10.1161/circulationaha.114.014492
 26. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously in adult women with Turner syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(9):1517-26. doi:10.1210/jc.2011-0346
 27. Goldmeier S, De Angelis K, Rabello Casali K, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in primary ovarian insufficiency: clinical and experimental evidence. *American Journal of Translational Research*. 2013;6(1):91-101.
 28. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al. Non-HDL Cholesterol, Apolipoproteins A-I and B100, Standard Lipid Measures, Lipid Ratios, and CRP as Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *JAMA*. 2005;294(3):326-33. doi:10.1001/jama.294.3.326
 29. Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(6):598-608. doi:10.1001/archinte.168.6.598
 30. Knauff EA, Westerveld HE, Goverde AJ, et al. Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2008;15(5):919-23. doi:10.1097/gme.0b013e31816b4509
 31. Gallagher LG, Davis LB, Ray RM, et al. Reproductive history and mortality from cardiovascular disease among women textile workers in Shanghai, China. *International Journal of Epidemiology*. 2011;40(6):1510-18. doi:10.1093/ije/dyr134
 32. Jacobsen BK, Nilssen S, Heuch I, et al. Does age at natural menopause affect mortality from ischemic heart disease? *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50(4):475-9. doi:10.1016/s0895-4356(96)00425-8
 33. Van der Schouw YT, Van der Graaf Y, Steyerberg EW, et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *The Lancet*. 1996;347(9003):714-18. doi:10.1016/s0140-6736(96)90075-6

Информация об авторах [Authors Info]

***Лопухов Сергей Владимирович** – ассистент кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. e-mail: LCWinor@yandex.ru
SPIN: 8094-4549, ORCID ID: 0000-0003-2545-7165.

Sergey V. Lopukhov – Assistant of the Department of Polyclinic Therapy and Preventive Medicine, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: LCWinor@yandex.ru
SPIN: 8094-4549, ORCID ID: 0000-0003-2545-7165.

Филиппов Евгений Владимирович – д.м.н., доц., зав. кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 2809-2781, ORCID ID: 0000-0002-7688-7176.

Evgeny V. Filippov – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and Preventive Medicine, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 2809-2781, ORCID ID: 0000-0002-7688-7176.

Цитировать: Лопухов С.В., Филиппов Е.В. Преждевременная овариальная недостаточность, её последствия, смертность и влияние на сердечно-сосудистую систему // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, №1. С. 147-156. doi:10.23888/HMJ202191147-156

To cite this article: Lopukhov SV, Filippov EV. Premature ovarian failure, its consequences, mortality and impact on the cardiovascular system. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(1):147-56. doi:10.23888/HMJ202191147-156

Поступила / Received: 17.04.2020

Принята в печать / Accepted: 01.03.2021