

Рекомендации ESHRE «Ведение женщин с преждевременной недостаточностью яичников», 2015



Данное клиническое руководство представляет рекомендации Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)), посвященные начальной оценке преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) и дальнейшему ведению этих женщин. Начальная оценка включает постановку диагноза, выявление причины заболевания и необходимое обследование. Ведение женщин с ПНЯ включает, прежде всего, гормональное лечение. Помимо гинекологических проблем, ПНЯ характеризуется серьезными последствиями для здоровья, поэтому эти вопросы также отражены в данном документе. Последствия ПНЯ и варианты лечения включены в следующие разделы документа: фертильность и контрацепция, здоровье костной ткани, сердечно-сосудистые проблемы, психосексуальная функция, психологическая и неврологическая функция. Кроме того, обсуждаются следующие вопросы: индукция полового созревания, продолжительность жизни и значение ПНЯ для родственниц этих пациенток.

Интерпретация классов рекомендаций (Vermeulen N, *et al.* Manual for ESHRE Guideline Development 2014; Version 2.0, from www.eshre.eu.)

Класс рекомендаций	Подтверждающие доказательства
A	Мета-анализ, систематический обзор, многие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) высокого качества
B	Мета-анализ, систематический обзор, многие РКИ среднего качества Отдельные РКИ, крупное не рандомизированное исследование, исследования случай-контроль или когортные (высокого качества)
C	Отдельные РКИ, крупное не рандомизированное исследование, случай-контроль или когортные исследования (среднего качества)
D	Неаналитические статьи; клинические случаи или серия клинических случаев (высокого или среднего качества)
GPP	Экспертное мнение

Рекомендации ESHRE «Ведение женщин с преждевременной недостаточностью яичников», 2015

Введение (Раздел А)

1. Номенклатура

1.1. Для чего используется терминология этого состояния?

Термин «преждевременная недостаточность яичников» должен использоваться для описания этого состояния в научных исследованиях и в клинической практике	Мнение экспертов
---	------------------

1.2. Какова дефиниция ПНЯ?

<p>Преждевременная недостаточность яичников — клинический синдром, определяемый, как потеря функции яичников у женщин в возрасте моложе 40 лет. *</p> <p>ПНЯ характеризуется нарушением менструального цикла (аменорея или олигоменорея), повышением уровня гонадотропинов и низким содержанием эстрадиола.</p>

* Наступление менопаузы между 40 и 45 годами расценивается как ранняя менопауза

1.3. Какова распространенность ПНЯ в общей популяции?

<p>Распространенность ПНЯ составляет приблизительно 1%. Популяционные особенности, такие как этническая принадлежность, могут оказать влияние на ее распространенность.</p> <p>Ввиду долгосрочных медицинских последствий ПНЯ, все усилия должны быть направлены на снижение ее частоты. Модифицируемые факторы риска могут включать изменение:</p> <ul style="list-style-type: none"> — хирургической практики в гинекологии; — образа жизни (отказ от курения); — методов лечения онкологических и хронических заболеваний.
--

Диагностика ПНЯ (Раздел В)

2. Симптомы ПНЯ

2.1. Каковы симптомы и признаки ПНЯ?

Клиницисты должны оценить признаки дефицита эстрогенов у женщин с олигоменореей или аменореей.	Мнение экспертов
ПНЯ должна быть исключена у женщин в возрасте моложе 40 лет с аменореей / олигоменореей или признаками дефицита эстрогенов.	Мнение экспертов

3. Диагностика и начальное обследование

3.1. Какие исследования следует использовать для постановки диагноза ПНЯ?

Диагноз преждевременной недостаточности яичников устанавливается на основе имеющегося нарушения менструального цикла и биохимического подтверждения.
--

<p>Хотя в случае ПНЯ недостает надлежащей диагностической точности, эксперты рекомендуют следующие диагностические критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • олиго-/аменорея в течение не менее 4 месяцев; • повышение уровня ФСГ > 25 МЕ/л дважды с интервалом в 4 недели. 	Мнение экспертов
---	------------------

3.2. Каковы наиболее известные причины ПНЯ и как они должны быть исследованы?

Хромосомный анализ должен быть проведен у всех женщин с не ятрогенной ПНЯ.	С
Гонадэктомия должна быть рекомендована всем женщинам при обнаружении Y хромосомы.	С
<p>Тест на премутацию хрупкой X хромосомы показан всем женщинам с ПНЯ.</p> <p>Значение премутации хрупкой X хромосомы следует обсудить с пациенткой до проведения теста.</p>	<p>В</p> <p>Мнение экспертов</p>
Аутосомное генетическое тестирование в настоящее время не показано всем женщинам с ПНЯ за исключением случаев наличия специфической мутации (например, BRPES*).	Мнение экспертов
<p>Скрининг на 21ОН-Аб** (или на адренкортикальные антитела (АСА)) следует проводить у женщин с ПНЯ неясного генеза или при подозрении на наличие иммунных расстройств.</p> <p>Направьте пациенток с ПНЯ с положительным тестом на 21ОН-Аб/АСА к эндокринологу для обследования функции надпочечников и исключения Аддисоновой болезни.</p> <p>Скрининг на антитела к щитовидной железе (ТРО-Аб)*** должен быть проведен у женщин с ПНЯ неясного генеза или при подозрении на иммунные расстройства.</p> <p>У пациенток с положительным тестом на ТРО-Аб, уровень ТТГ должен исследоваться ежегодно.</p>	С
<p>Существуют неоднозначные доказательства для рекомендации рутинного скрининга пациенток с ПНЯ на диабет.</p> <p>Нет никаких доказательств для обследования женщин с ПНЯ на инфекционные заболевания (<i>прим.</i> в основном, имеется виду ВИЧ).</p>	<p>D</p> <p>D</p>
Возможность того, что ПНЯ является следствием медицинского или хирургического вмешательства, должна быть обсуждена с женщинами как часть процесса согласованного принятия решения по поводу лечения.	Мнение экспертов

Хотя не выявлено никакой причинной взаимосвязи развития ПНЯ с курением, доказано, что курение связано с ранней менопаузой. Поэтому, женщинам с повышенным риском развития ПНЯ, нужно настоятельно рекомендовать прекратить курение.	Мнение экспертов
У значительного числа женщин с ПНЯ ее причина остается неясной и они описываются как пациентки с необъясненной или идиопатической ПНЯ	

* Blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome (BPES); **21OH-Ab, антитела к 21-гидроксилазе; ***TPO-Ab, антитела к тиреоидной пероксидазе.

Как часто следует повторять тест на аутоантитела?

Если у пациенток с ПНЯ тесты на 21OH-Ab/ACA и TPO-Ab отрицательны, нет необходимости в их последующем повторении за исключением случаев появления признаков или симптомов эндокринных заболеваний.	С
--	---

Необходимое диагностическое обследование

Тест	Клиническое влияние	
	Положительный тест	Негативный тест
Генетический/ хромосомный		
Кариотип (для диагностики синдрома Тернера)	Консультация эндокринолога, кардиолога и генетика	Дополнительный анализ кариотипа в эпителиальных клетках (в особо подозрительных случаях)
Тест на наличие Y-хромосомы	Обсуждение гонадэктомии	
Фрагильная хромосома X	Консультация генетика	
Аутосомальное генетическое тестирование ¹		
Антитела ²		
ACA/21OH антитела	Консультация эндокринолога	Повторный тест в случае клинических признаков и симптомов
TPO-Ab	Ежегодный тест на ТТГ	

¹ не показано всем пациенткам с ПНЯ за исключением специфических мутаций (например, BPES).

² при ПНЯ неясного генеза или подозрении на иммунные расстройства

4. Каково значение выявленной ПНЯ для родственниц этих пациенток?

Родственницам пациенток с фрагильной X хромосомой должно быть предложено генетическое консультирование и тестирование.	В
--	---

<p>Родственницам женщин с не ятрогенной ПНЯ, которые обеспокоены повышением риска развития у них этого заболевания, нужно сообщить следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> • в настоящее время нет никакого прогнозирующего теста с доказанной точностью для выявления женщин, у которых разовьется ПНЯ, за исключением случаев связанных с этим заболеванием генетических мутаций; • не существует установленных превентивных мер в отношении развития ПНЯ; • сохранение фертильности представляется многообещающим выбором, хотя исследований недостаточно; * • потенциальный риск более ранней менопаузы должен быть принят во внимание женщиной при планировании семьи. 	<p>Мнение экспертов</p>
---	-------------------------

*Криоконсервация ооцитов

Последствия ПНЯ (Раздел С)

5. Продолжительность жизни

Каковы последствия ПНЯ в отношении продолжительности жизни?

<p>Не леченная ПНЯ связана со снижением продолжительности жизни, в основном, вследствие сердечно-сосудистых заболеваний.</p>	<p>С</p>
<p>Женщины с ПНЯ должны быть информированы о необходимости снижения сердечно-сосудистых факторов риска путем отказа от курения, регулярных физических занятий и поддержания здорового веса.</p>	<p>Мнение экспертов</p>

6. Фертильность и бесплодие

6.1. Какие последствия ПНЯ в отношении фертильности?

<p>Женщины с ПНЯ должны быть информированы о низком шансе наступления у них спонтанной беременности.</p>	<p>Мнение экспертов</p>
<p>Женщины с ПНЯ должны быть информированы о необходимости контрацепции, если им не нужна беременность.</p>	<p>Мнение экспертов</p>

6.2. Какое лечение бесплодия является эффективным?

<p>Сообщите женщинам с ПНЯ, что нет никаких вмешательств, которые бы достоверно повышали активность яичников и уровни самопроизвольной беременности.</p>	<p>А</p>
--	----------

Донация яйцеклетки является установленным выбором для лечения бесплодия у женщин с ПНЯ.	С
Сообщите женщинам, рассматривающим донацию яйцеклетки от сестер, что это повышает риск отмены цикла стимуляции.	С
У женщин с уже установленным диагнозом ПНЯ возможность сохранения фертильности упущена.	Мнение экспертов

6.3. Каковы акушерские риски, связанные с ПНЯ?

Следует заверить женщин, что спонтанно наступившие беременности при идиопатической ПНЯ или после применения большинства форм химиотерапии не несут более высокого акушерского риска или риска со стороны новорожденных, чем в популяции в целом.	В
Беременности, наступившие в результате донации яйцеклетки, относятся к беременности высокого риска и такие женщины должны наблюдаться в соответствующей акушерской клинике. Следует поощрять женщин и их партнеров, чтобы они сообщили акушерам, с помощью каких вмешательств наступила данная беременность.	С
Скрининг на антенатальную анеуплоидию должен проводиться в зависимости от возраста донора яйцеклетки.	С
Беременности у женщин, которые получили лучевую терапию на область матки, имеют высокий риск акушерских осложнений и должны наблюдаться в соответствующей акушерской клинике.	С
Пациентки с синдромом Тернера имеют более высокий риск акушерских и не акушерских осложнений и должны обследоваться в соответствующей акушерской клинике и находиться под наблюдением кардиолога.*	Д
Кардиолог должен быть вовлечен в ведение беременных женщин, которые получали антрациклины и/или облучение на область средостения.	Д

*Пациентки с синдромом Тернера имеют дополнительные риски ССЗ, включая аневризму аорты, коарктацию аорты или аортальный стеноз

6.4. Как следует оценивать хорошее состояние здоровья, необходимое для разрешения беременности женщинам с ПНЯ?

Женщины с подозрением на наличие ПНЯ, которым рекомендована донация ооцита, должны пройти полное	С
--	---

обследование до этой процедуры, включающее оценку функции щитовидной железы и надпочечников, а также кариотипа.	
Женщины, которые ранее получали антрациклины, циклофосфамид в высокой дозе и/или облучение на область средостения должны подвергнуться эхокардиографии до беременности и получить консультацию кардиолога при наличии показаний.	D
Женщины с синдромом Тернера должны быть осмотрены кардиологом с целью возможного выявления врожденного заболевания сердца во взрослом состоянии и пройти общее медицинское и эндокринное обследование.	Мнение экспертов
Женщины с ПНЯ должны до беременности пройти обследование, включающее измерение уровня АД, оценку функции почек и щитовидной железы.	C
Беременность у некоторых женщин представляет столь высокий риск, что клиницисты могут прийти к заключению, что донация ооцита у них опасна для жизни и поэтому неприемлема.	Мнение экспертов

7. Здоровье костной ткани

7.1. Каковы последствия ПНЯ для здоровья костной ткани?

ПНЯ связана со снижением минеральной плотности костной ткани (МПК).	B
Снижение МПК с большой вероятностью показывает, что ПНЯ связана с повышенным риском переломов в последующем, хотя это не было доказано надлежащим образом.	Мнение экспертов

7.2. Какие методы существуют для защиты и улучшения состояния костной ткани?

Женщины должны вести здоровый образ жизни, включающий упражнения с весовой нагрузкой, отказ от курения и поддерживать нормальный вес, чтобы оптимизировать здоровье костной ткани.	Мнение экспертов
Сбалансированная диета должна обеспечивать рекомендуемое потребление кальция и витамина D. Диетические добавки могут потребоваться у женщин с несоответствующим содержанием витамина D и/или потреблением кальция, что может иметь особо важное значение у женщин с низкой МПК.	C

Заместительная терапия эстрогенами рекомендуется для поддержания здоровья костной ткани и профилактики остеопороза; что, вероятно, снизит риск переломов.	С
Комбинированные оральные контрацептивы могут подходить некоторым женщинам, но воздействие на МПК менее благоприятное.	С
Другие лекарственные препараты, включая бисфосфонаты, следует рассмотреть после консультации специалиста по остеопорозу. Особое предостережение относится к женщинам, нуждающимся в беременности.*	С

*Бисфосфонаты остаются инкорпорированными в костную ткань в течение длительного периода времени, что важно для молодых женщин и их будущей беременности. Нет никаких прямых доказательств, но представляется благоразумным прекратить прием бисфосфонатов, по крайней мере, за 1 год до планирования беременности.

7.3. Как проводить мониторинг состояния костной ткани у женщин с ПНЯ?

Важно провести оценку состояния костной ткани на момент диагностирования ПНЯ и затем во время продолжающегося наблюдения.	Мнение экспертов
Измерение МПК при первоначальной постановке диагноза ПНЯ следует провести у всех женщин, но особенно в случае имеющихся дополнительных факторов риска.	С
Если МПК нормальная и начата адекватная системная заместительная терапия эстрогенами, ценность повторного проведения ДЭРА (двухэнергетическая абсорбциометрия) низкая.	Мнение экспертов
Если диагноз остеопороза поставлен и начата заместительная терапия эстрогенами или другая терапия, измерение МПК должно быть повторено в течение 5 лет. При выявлении снижения МПК следует пересмотреть проводимую заместительную терапию эстрогенами и оценить другие потенциальные факторы риска. Осмотр специалистом по остеопорозу может быть полезен.	Мнение экспертов

8. Сердечно-сосудистое здоровье

8.1. Каковы последствия ПНЯ для здоровья сердечно-сосудистой системы?

Женщины с ПНЯ отличаются повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и должны получить необходимые рекомендации относительно изменения факторов риска (например, отказ от курения, регулярные физические	В
--	---

упражнения с весовой нагрузкой, поддержание здорового веса).	
Все женщины с синдромом Тернера должны быть обследованы кардиологом с экспертными знаниями в области врожденных заболеваний сердца.	С

8.2. Обладает ли замещение эстрогенов кардиозащитным эффектом?

Несмотря на отсутствие данных лонгитудинальных исследований, раннее начало заместительной гормональной терапии настоятельно рекомендуется всем женщинам с ПНЯ для контроля будущего риска сердечно-сосудистых заболеваний; эта терапия должна быть продолжена, по крайней мере, до среднего возраста естественной менопаузы.	С
--	---

8.3 Следует ли мониторировать сердечно-сосудистые факторы риска?

Сердечно-сосудистый риск должен быть оценен у женщин с диагностированной с ПНЯ. По крайней мере, необходимо измерить артериальное давление, вес и определить статус курения наравне с другими факторами риска, если для этого имеются показания.	Мнение экспертов
У женщин с синдромом Тернера сердечно-сосудистые факторы риска должны быть оценены при постановке диагноза и ежегодно перепроверяться (по крайней мере, артериальное давление, статус курения, вес, липидный профиль, уровень глюкозы в плазме натощак, HbA1c).	С

9. Общее благополучие и качество жизни

9.1. Каково влияние ПНЯ на психологическое благополучие и качество жизни?

Постановка диагноза ПНЯ оказывает значимое негативное влияние на психологическое благополучие и качество жизни.	Д
---	---

9.2. Каким образом оказывать влияние на факторы, снижающие качество жизни при ПНЯ?

Психологическое вмешательство и изменение образа жизни должны быть доступны для всех женщин с ПНЯ.	В
--	---

10. Сексуальная и генитоуринарная функция

10.1. Каково влияние ПНЯ на сексуальность?

Всегда спрашивайте женщин с ПНЯ о сексуальном благополучии и сексуальной функции.	Мнение экспертов
---	------------------

10.2. Каковы возможные влияния на эффекты ПНЯ на сексуальность?

Адекватная заместительная терапия эстрогенами расценивается как отправная точка для нормализации сексуальной функции. Локальные эстрогены могут потребоваться для лечения диспареунии.	С
Женщины с ПНЯ должны получить соответствующую рекомендацию о возможном использовании препаратов тестостерона, чтобы они могли сделать информированный выбор с учетом того, что долгосрочная эффективность и безопасность такого лечения неизвестна.	В

10.3. Каковы доступные методы лечения генитоуринарных симптомов при ПНЯ?

Локальные формы эстрогенов эффективны для лечения генитоуринарных симптомов.	А
Клиницисты должны знать, что несмотря на адекватную системную заместительную гормональную терапию, женщины с ПНЯ могут продолжать испытывать генитоуринарные симптомы. Локальные эстрогены могут быть назначены в дополнение к системной ЗГТ.	D
Смазывающие вещества полезны для лечения вагинального дискомфорта и диспареунии у женщин, не использующих ЗГТ.	С

11. Неврологическое здоровье

11.1. Каково влияние ПНЯ на неврологическую функцию?

Возможное неблагоприятное воздействие на когнитивную функцию должно обсуждаться при планировании гистерэктомии и/или овариэктомии у женщин моложе 50 лет, особенно, если операция проводится с профилактической целью.	D
--	---

11.2. Каковы доступные методы лечения, влияющие на эффекты ПНЯ на неврологическую функцию?

Заместительную терапию эстрогенами для снижения возможного риска снижения познавательной функции нужно	С
--	---

рассматривать у женщин с ПНЯ, по крайней мере, до среднего возраста естественной менопаузы.	
Женщинам с ПНЯ нужно рекомендовать меры по изменению образа жизни (например, физические занятия, прекращение курения, поддержание здорового веса) с целью снижения возможного риска нарушения когнитивных функций.	Мнение экспертов

12. Гормональная заместительная терапия

12.1. Показания для ЗГТ

Заместительная гормональная терапия показана для лечения симптомов гипоестрогении у женщин с ПНЯ.	С
Женщины с ПНЯ должны быть информированы о том, что ЗГТ может играть важную роль в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и для защиты костной ткани.	С

12.2. Каковы риски заместительной гормональной терапии?

Женщинам с ПНЯ нужно сообщить, что не было обнаружено увеличения риска рака молочной железы на фоне ЗГТ при применении ее до возраста естественной менопаузы.	D
Прогестаген должен быть назначен в сочетании с терапией эстрогенами для защиты эндометрия у женщин с интактной маткой.	B

12.3. Каковы варианты заместительной гормональной терапии?

17 β -эстрадиол является предпочтительным в качестве эстрогенной терапии по сравнению с этинилэстрадиолом или эквинными конъюгированными эстрогенами.	С
Женщины должны быть информированы, что хотя у микронизированного натурального прогестерона могут быть преимущества, наиболее сильные доказательства в отношении защиты эндометрия получены в пользу пероральной циклической комбинированной терапии.*	Мнение экспертов
При назначении лечения следует учитывать предпочтение пациенток в отношении пути и метода введения каждого компонента ЗГТ, как и потребность в контрацепции.	Мнение экспертов

* Это мнение экспертов связано с отсутствием к настоящему времени достаточных данных о безопасности эндометрия у пациенток с ПНЯ, получающих микронизированный прогестерон, несмотря на благоприятные результаты толщины эндометрия по данным УЗИ, хорошую переносимость и контроль цикла. Это связано с тем, что прием эстрогенов должен быть более длительным по сравнению с пери- или постменопаузой. Например, в некоторых исследованиях не проводилось гистологического исследования / наблюдение длилось менее года (Di Carlo, *et al.*, 2010) или отсутствовало полное купирование митогенного влияния эстрогенов на эндометрий (Vashisht, *et al.*, 2005). В данном документе эксперты старались опираться на данные РКИ высокого / среднего качества.

Эксперты отмечают в тексте документа, что у пациенток с ПНЯ предпочитающих отсутствие менструальных кровотечений, можно использовать ЛНГ-ВМС, которая не только обеспечивает надежную защиту эндометрия от гиперплазии (Ewies and Alfhaily, 2012), но и обладает меньшими побочными эффектами по сравнению с системными прогестагенами (Pirimoglu, *et al.*, 2011). Нельзя забывать о ее контрацептивном эффекте, если женщине с ПНЯ не нужна беременность.

12.4. Мониторирование ЗГТ

После назначения ЗГТ женщины с ПНЯ должны ежегодно проходить клиническое обследование, при этом особое внимание следует обращать на переносимость лечения.	Мнение экспертов
Никакие рутинные контрольные тесты не требуются, но их выбор может быть обусловлен появлением определенных симптомов или проблем.	Мнение экспертов

12.5. Специальные вопросы при ведении женщин с ПНЯ

Синдром Тернера

Девочкам и женщинам с ПНЯ, развившейся вследствие синдрома Тернера, нужно предложить прием ЗГТ на срок нормальной продолжительности репродуктивного периода жизни.	С
--	---

ПНЯ и мутация генов BRCA или состояние после рака молочной железы

В большинстве случаев ЗГТ противопоказана женщинам, выжившим после рака молочной железы.	В
ЗГТ является методом лечения женщин-носительниц мутаций BRCA1/2, но без рака молочной железы в анамнезе после профилактической двухсторонней сальпинго-овариэктомии.	С

ПНЯ и эндометриоз

У женщин с эндометриозом, которым потребовалась овариэктомия, комбинированная терапия эстрогенами/прогестагенами может быть эффективной	С
---	---

для лечения вазомоторных симптомов и поможет снизить риск реактивации заболевания.	
--	--

Мигрень

Мигрень не должна рассматриваться, как противопоказание к использованию ЗГТ у женщин с ПНЯ.	Мнение экспертов
Особое внимание должно быть уделено дозе, пути введения и режиму гормональной терапии, если симптомы мигрени ухудшаются во время приема ЗГТ.	Мнение экспертов
Трансдермальный путь введения эстрогенов характеризуется самым низким риском у женщин, страдающих мигренью с аурой.	D

Гипертензия

Гипертензия не рассматривается в качестве противопоказания для использования ЗГТ у женщин с ПНЯ.	GPP
У женщин с ПНЯ и гипертензией трансдермальный эстрадиол является предпочтительным методом введения гормона.	C

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) в анамнезе

Женщины с ПНЯ, имеющие в анамнезе ВТЭ или тромбофилические расстройства должны быть направлены на консультацию к гематологу прежде, чем назначить ЗГТ.	GPP
Трансдермальный эстрадиол является предпочтительным путем введения гормона у женщин с ПНЯ с повышенным риском ВТЭ.	B

Ожирение

Трансдермальный эстрадиол — предпочтительный метод введения гормона у женщин с ПНЯ с избыточным весом или с ожирением, которым требуется назначение ЗГТ.	C
--	---

Миома матки

Миома матки не является противопоказанием для назначения ЗГТ женщинам с ПНЯ.	В
--	---

Риски терапии андрогенами

Женщины должны быть проинформированы, что терапия андрогенами поддержана немногочисленными данными и долгосрочные эффекты на здоровье до сих пор не ясны.	С
Если терапия андрогенами начата, эффект лечения должен быть оценен после 3-6 месяцев; возможно такое лечение должно быть ограничено 24 месяцами.	Мнение экспертов

13. Индукция полового созревания

Каким образом проводится индукция полового созревания?

Индукция и развитие полового созревания должно проводиться с помощью 17β-эстрадиола, начинать следует с низкой дозы в возрасте 12 лет с постепенным ее увеличением в течение 2 - 3 лет.	С
В случаях поздней постановки диагноза и у тех девочек, перед которыми не стоит проблема роста, можно рассматривать модифицированный режим приема эстрадиола.	D
Доказательства оптимального метода введения эстрадиола (пероральный или трансдермальный) не являются окончательными. Трансдермальный эстрадиол может быть предпочтительным, поскольку приводит к более физиологическим уровням эстрогенов в крови.	В
Комбинированные оральные контрацептивы противопоказаны для индукции полового созревания.	D
Терапия прогестагенами в циклическом режиме начинается, по крайней мере, спустя 2 года лечения эстрогенами или при появлении прорывных кровотечений.	С

14. Дополнительные методы лечения

Какие дополнительные методы лечения доступны при ПНЯ?

Нужно рекомендовать женщинам с ПНЯ поведенческие изменения (например, прекращение курения, регулярное применение упражнений с весовой нагрузкой, поддержание здорового веса).	GPP
---	-----

Женщинам нужно сообщить, что для большинства альтернативных и дополнительных методов лечения не хватает доказательств их эффективности и безопасности.

В