

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра акушерства и гинекологии

В. А. Михайлюкова

**РЕГУЛЯЦИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА.
АМЕНОРЕИ**

Учебно-методическое пособие

**Санкт-Петербург
Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
2021**

УДК 618.176
ББК 57.16
М69

М69 Михайлюкова В. А. Регуляция менструального цикла. Аменореи: учебно-методическое пособие. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2021. — 56 с.

Автор:

Михайлюкова Венера Анатольевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Рецензент:

Мельникова Светлана Евгеньевна — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

В учебно-методическом пособии представлены уровни регуляции менструального цикла и репродуктивной системы. Разобраны вопросы этиологии, патогенеза и терапии эндокринных нарушений при аменореях в практике акушера-гинеколога. Доступная форма повествования и иллюстрации упрощают восприятие материала. Тестовые задания для самоконтроля с выбором правильного ответа и ситуационные задачи позволяют оценить степень освоения изложенного материала.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов IV–VI курсов, обучающихся по специальности 31.05.01 «Лечебное дело».

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
Методическим советом ФГБОУ ВО
СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России,
протокол № 6 от 23 сентября 2021 г.

© Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Условные сокращения	4
Введение	8
Фолликулогенез	9
Маточный цикл.....	11
Регуляция репродуктивной системы.....	13
Центральная нервная система	13
Гипоталамус.....	15
Гипофиз	16
Яичники.....	16
Периферические эндокринные органы	18
Органы-мишени	18
Первичный прием.....	19
Жалобы и анамнез	19
Общий осмотр	20
Гинекологическое обследование	21
Лабораторная и инструментальная диагностика	23
Гормональное исследование.....	23
Гормональные пробы	25
Дополнительные лабораторные тесты	28
Инструментальная диагностика	28
Определение и классификации аменореи	32
Первичная аменорея	33
Вторичная аменорея.....	39
Заключение.....	46
Рекомендуемая литература	47
Тестовые задания	48
Эталоны ответов.....	50
Ситуационные задачи	51
Задача 1	51
Задача 2	51
Задача 3	52

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

17-ОН	—	17-гидроксипрогестерон
KNDу-нейроны	—	нейроны, вырабатывающие кинин, нейрокин В и динорфин
АгГРГ	—	агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона
АКТГ	—	адренотропный гормон
АМГ	—	антимюллеров гормон
ВДКН	—	врожденная дисфункция коры надпочечников
ВРТ	—	вспомогательные репродуктивные технологии
ВТЭО	—	венозные тромбоэмболические осложнения
ГГС	—	гипоталамо-гипофизарная система
ГнРГ	—	гонадотропин-рилизинг-гормон
ГСПС	—	глобулин, связывающий половые стероиды
ДГЭА	—	дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С	—	дегидроэпиандростерона сульфат
ЗГТ	—	заместительная гормональная терапия
ИМТ	—	индекс массы тела
КОК	—	комбинированные оральные контрацептивы
КТ	—	компьютерная томография
ЛГ	—	лютеинизирующий гормон
ЛНГ-ВМС	—	левоногестрел-высвобождающая внутриматочная система
МКБ-10	—	международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра
МРТ	—	магнитно-резонансная терапия
ПНЯ	—	преждевременная недостаточность яичников
РС	—	репродуктивная система

СТГ	— соматотропный гормон
ТТГ	— тиреотропный гормон
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ЦНС	— центральная нервная система
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение

Настоящее учебное издание представляет собой учебно-методическое пособие для изучения темы «Регуляция менструального цикла. Аменорея и гипоменструальный синдром» раздела «Патология женских половых органов» дисциплины «Акушерство и гинекология» в рамках реализации образовательной программы высшего образования по специальности 31.05.01 «Лечебное дело».

Вид занятия: практическое занятие.

Продолжительность занятия: 4 академических часа.

Актуальность. С конца прошлого столетия наметился неуклонный рост бремени гинекологических заболеваний. Частота расстройств менструации выросла на 68,4%, количество доказанных случаев эндометриоза — на 85,9%, число пациенток с установленным бесплодием — на 76,4%. В основе понимания особенностей патогенеза и лечения указанных патологий лежит знание уровневой регуляции менструального цикла и репродуктивной системы.

Цель занятия. Подготовить обучаемых к самостоятельной работе, сформировать способность воспроизводить этапы регуляции менструальной и репродуктивной функций, ориентироваться в основных видах нарушений менструального цикла, проводить дифференциальную диагностику аменорей и их лечение.

Данная тема вносит вклад в формирование следующих компетенций: ОПК-5 (способность оценивать морфофункциональные, физиологические состояния и патологические процессы в организме человека для решения профессиональных задач), ОПК-7 (способность назначать лечение и осуществлять контроль его эффективности и безопасности).

Планируемые результаты обучения

Обучающийся должен:

- знать:
 - закономерности функционирования репродуктивной системы человека и особенности ее регуляции, концентрации гормонов в норме и при различных патологических состояниях;

- механизм действия немедикаментозного лечения и лекарственных препаратов; медицинские показания и противопоказания к их назначению; побочные эффекты, осложнения, вызванные их применением;
- современные методы лечения аменорей в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи с учетом стандартов медицинской помощи при нарушениях менструального цикла;
- уметь:
 - проводить медицинские осмотры с учетом возраста, состояния здоровья пациенток при нарушениях менструального цикла в соответствии с действующими нормативными правовыми актами и иными документами; осуществлять дифференциальную диагностику основных нарушений менструального цикла; назначать лекарственные препараты с учетом выставленного диагноза;
- иметь навык:
 - обследования и лечения различных видов аменореи;
 - подбора лекарственных средств, выбора определенной лекарственной формы, пути введения и рациональной замены препаратов с учетом состояния пациенток; прогнозировать побочные эффекты лекарственных средств и осуществлять их профилактику;
 - разработки плана лечения нарушений менструального цикла с учетом диагноза, возраста и клинической картины в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным официальной статистики на территории России частота расстройств менструации с начала текущего столетия возросла на 68,4%, а женского бесплодия на 76,4%.

Эколого-репродуктивный диссонанс (академик РАН В.Н. Серов) — это феномен, представляющий собой значимые различия между образом жизни современной женщины и программой в соответствии с которой функционирует репродуктивная система (РС) на протяжении сотен тысячелетий. Эволюционно запланировано, что от менархе до менопаузы женщина должна либо быть беременной, либо менструировать, но только для того, чтобы подготовиться к следующей беременности, — такова ее биологическая роль.

При этом большинство современных женщин, не желая иметь беременность и не принимая препараты, подавляющие овуляцию, в течение репродуктивного периода жизни испытывают значительную функциональную нагрузку на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, что постепенно истощает физиологические возможности и разбалансирует гормональную регуляцию циклических процессов в РС. А отступление от эволюционно сформированной репродуктивной программы приводит к глобальному росту гинекологических заболеваний, к числу которых относят различные нарушения менструального цикла.

ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗ

Овариальный фолликул, содержащий яйцеклетку, представляет собой функциональную единицу яичника. Фолликулы расположены в корковом веществе. Процесс их роста и созревания носит название *фолликулогенез*, он начинается внутриутробно и завершается в постменопаузе. Из сотен тысяч примордиальных фолликулов овулирует и превращается в желтое тело не более 500, остальные же подвергаются атрезии. Под влиянием неизвестного фактора начинается рост примордиальных фолликулов до стадии малых антральных. Далее под влиянием фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) из группы выбивается один фолликул, становится доминантным: он самый крупный (18 ± 2 мм), содержит наибольшее число гранулезных клеток и рецепторов к ФСГ и лютеинизирующему гормону (ЛГ), имеет богато васкуляризированный тека-слой, через который в фолликул легко проникают гонадотропины. В развивающемся фолликуле происходит активный синтез эстрадиола клетками гранулезы под влиянием ФСГ и андрогенов тека-клетками под воздействием ЛГ. Повышающиеся концентрации эстрогенов по принципу положительной обратной связи инициируют резкое увеличение выброса ГнРГ и, как результат, предовуляторный пиковый подъем ЛГ и ФСГ. В предовуляторном фолликуле возрастает выработка прогестерона, а он в свою очередь стимулирует синтез простагландинов, под влиянием которых высвобождаются лизосомальные ферменты, участвующие в мягком «выдавливании» созревшей яйцеклетки из фолликула.

Овуляцию можно рассматривать как дефект мембраны доминантного фолликула. Истончение и разрыв стенки происходит под влиянием коллагеназы, простагландинов и протеолитических ферментов, источником которых служат клетки гранулезы. К формирующемуся дефекту «слизистым» мостиком приклеивается фимбрия маточной трубы, облегчая оплодотворение.

В это время в опустевшую полость фолликула быстро вырастают капилляры, а гранулезные клетки подвергаются лютеинизации, в организме образуется новая эндокринная железа — *желтое тело*. Его клетки синтезируют эстрадиол, андрогены, релаксин, но главным образом прогестерон (пик этого гормона достигает максимума на 20–22-й день менструального цикла, в фазу расцвета желтого тела). Механизмы регресса желтого тела до конца не изучены, считается, что простагландины обладают лютеолитическим действием. При наступлении беременности формируется желтое тело беременности, функционирующее до 14–16 недель. Фолликулы, не достигшие овуляции, атрезируются (рис. 1).

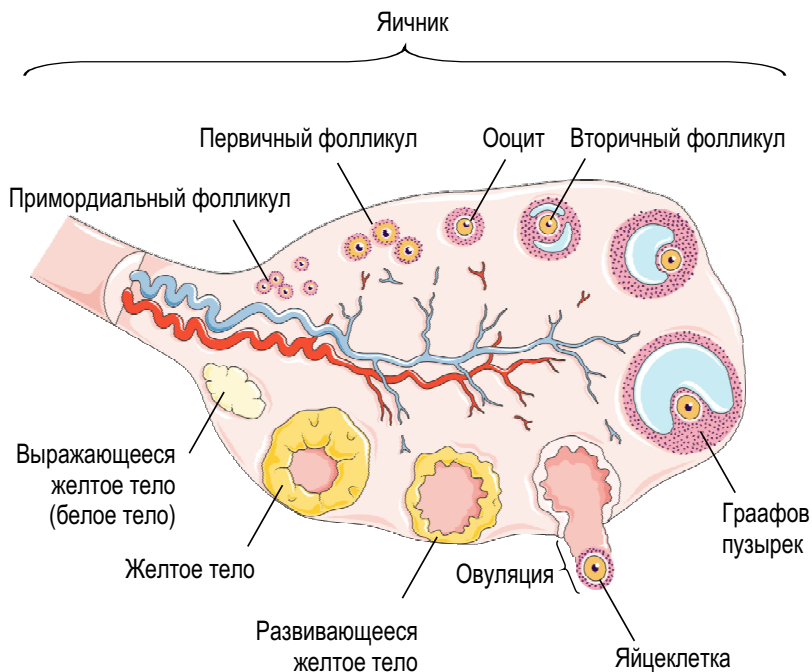


Рис. 1. Циклические изменения в яичнике

МАТОЧНЫЙ ЦИКЛ

Параллельно описанным в яичнике событиям в эндометрии последовательно сменяют друг друга четыре фазы: пролиферация, секреция, десквамация и регенерация. Первые две — основные, поэтому нормальный менструальный цикл принято называть «двухфазным». Его длительность в репродуктивном возрасте составляет от 24 до 38 дней. У 60% женщин с регулярными менструациями он длится 28–30 дней.

Фаза пролиферации начинается с 4–5-го и продолжается до 14-го дня (при 28-дневном менструальном цикле). В стадии пролиферации происходит эпителизация раневой поверхности слизистой оболочки матки за счет эпителия желез базального слоя. Функциональный слой слизистой оболочки матки резко утолщается, железы эндометрия приобретают извилистые очертания, просвет их расширяется. Фаза пролиферации эндометрия совпадает с фолликулярной фазой яичникового цикла.

Фаза секреции занимает вторую половину менструального цикла, совпадая с фазой развития желтого тела. Под влиянием гормона желтого тела прогестерона функциональный слой слизистой оболочки матки еще более разрыхляется, утолщается и четко разделяется на две зоны: спонгиозную (губчатую), граничащую с базальным слоем, и более поверхностную, компактную. В слизистой оболочке откладываются гликоген, фосфор, кальций и другие вещества, создаются благоприятные условия для развития зародыша, если произошло оплодотворение. При отсутствии беременности в конце менструального цикла желтое тело в яичнике погибает, уровень половых гормонов резко снижается, а функциональный слой эндометрия, достигший фазы секреции, отторгается, и наступает менструация (рис. 2).

Фаза десквамации проявляется отторжением функционального слоя эндометрия и содержимого маточных желез с выделением кро-

ви (менструацией). По времени эта фаза совпадает с началом лютеолиза в овулировавшем яичнике.

Фаза регенерации «накладывается» на фазу десквамации: под влиянием эстрогенов, источником которых служит доминантный фолликул, происходит эпителизация «оголенного» базального слоя эндометрия. В физиологических условиях эндометрий восстанавливается к 4–5-му дню от начала менструации. Термином «менструация» обозначают периодические кровянистые выделения из половых путей, возникающие в результате отторжения эндометрия. В норме продолжительность кровотечения — 2–8 дней, количество теряемой крови — 30–50 мл (кровопотерю свыше 80 мл считают патологической). Менструальная кровь имеет темный цвет, специфический запах и обычно не сворачивается из-за наличия слизи и особенностей гемостаза.

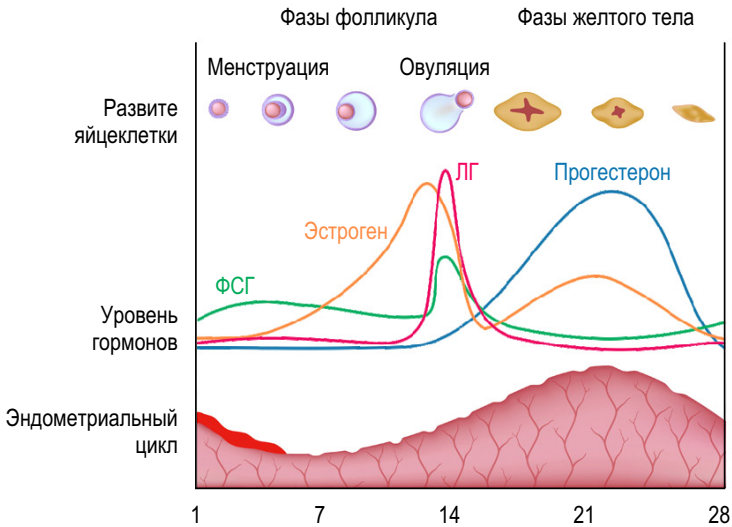


Рис. 2. Менструальный цикл.

ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

РЕГУЛЯЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Нормальный овуляторный менструальный цикл — результат взаимодействия пяти функциональных иерархических уровней регуляции женской репродуктивной системы (РС). Точно скоординированные взаимодействия всех пяти уровней и органов-мишеней, имеющих рецепторы к половым гормонам, обеспечивают регулярность менструальных циклов и овуляций. Обратная связь между периферическими и центральными звеньями — важнейшее условие функционирования РС. Обратная связь этой системы может быть положительной и отрицательной. *Отрицательная* при повышении одного гормона ингибирует выработку другого, например, при снижении периферического синтеза эстрогенов возрастает и остается на высоком уровне секреция гонадотропинов. *Положительная* при повышении одного гормона усиливает продукцию другого. Так, увеличение концентрации эстрадиола доминантным фолликулом приводит к предовуляторному пиковому выбросу гонадотропинов, особенно ЛГ. Выделяют также длинную петлю обратной связи между яичниками и ядрами гипоталамуса или между яичниками и гипофизом, короткую петлю — между передней долей гипофиза и гипоталамусом, ультракороткую — между уровнем ГнРГ и секретирующими его клетками гипоталамуса (рис. 3).

Центральная нервная система

Это первый (высший) уровень регуляции РС. Экстрагипоталамические структуры и кора головного мозга воспринимают импульсы из внешней среды и интерорецепторов, реагируют на изменения гомеостаза и содержание половых гормонов, а затем передают сигналы через систему пептидов и нейротрансмиттеров (нейромедиаторов) в ядра гипоталамуса. При острых и хронических стрессах, смене климата, физических и умственных перегрузках могут измениться/нарушиться менструальный цикл и возникнуть ановуляция.

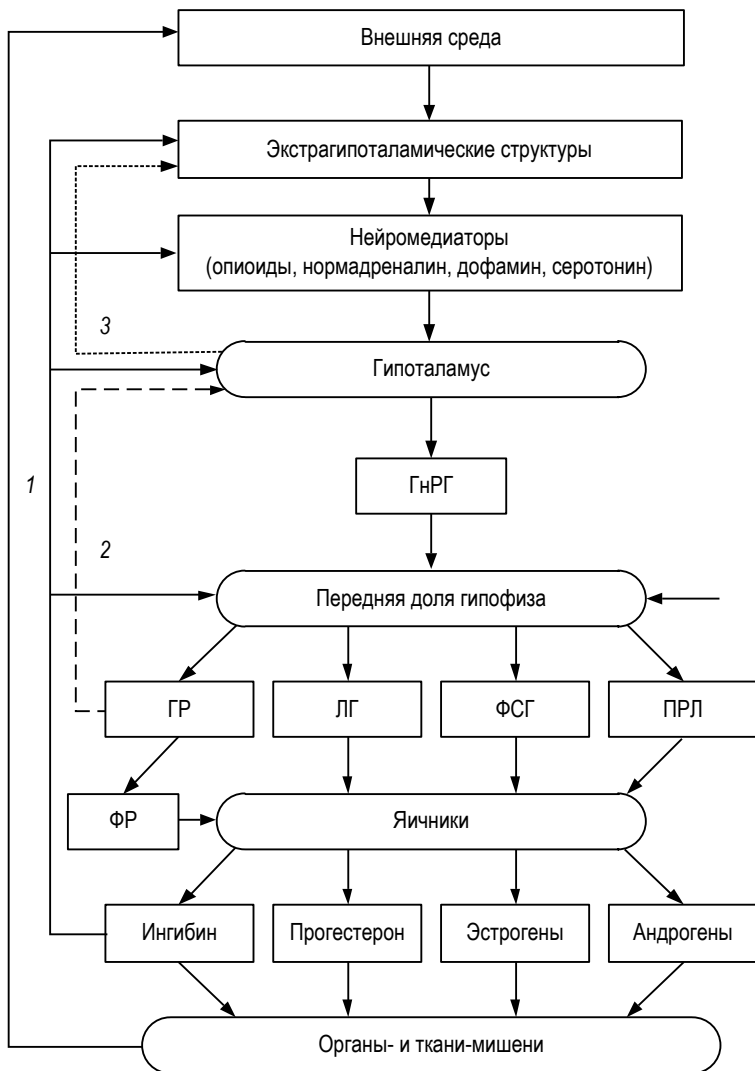


Рис. 3. Регуляция репродуктивной системы: 1 — длинная обратная петля; 2 — короткая обратная петля; 3 — ультракороткая обратная петля; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ГР — гормон роста; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ПРЛ — пролактин; ФР — факторы роста; ФСГ — фолликуло-стимулирующий гормон

Выделены и синтезированы следующие нейромедиаторы:

- биогенные амины — катехоламины, норадреналин, серотонин;
- эндогенные опиоидные нейропептиды;
- дофамин;
- кисспептин и другие продукты KNDу-нейронов, активно изучаемые в настоящее время.

KNDу-нейроны — это расположенные в аркуатном ядре гипоталамуса нейроны, участвующие в формировании отрицательной обратной связи между половыми стероидами и гонадотропинами и обеспечивающие тоническую секрецию ГнРГ. Синтез пептидов происходит в пульсирующем ритме и четко коррелирует с импульсами секреции ГнРГ/ЛГ: например, за каждой порцией кисспептина следует выброс гонадолиберина и ЛГ. Кисспептин и нейрокинин В непосредственно участвуют в запуске пубертатных изменений и поддерживают функционирование РС в дальнейшем. В постменопаузе KNDу-нейроны претерпевают гипертрофию, из-за чего возрастает секреция ГнРГ и ЛГ.

Гипоталамус

Гипофизотропная зона гипоталамуса, образованная вентро- и дорсомедиальными аркуатными ядрами, — это второй уровень регуляции РС. Нейроны этих ядер продуцируют рилизинг-гормоны, выполняющие роль стимуляторов (либерины) или ингибиторов (статины) гормональной активности гипофиза.

Гонадолиберин стимулирует синтез и секрецию в большей степени ЛГ и в меньшей — ФСГ. Ритм секреции ГнРГ запрограммирован генетически, выбросы происходят в пульсирующем режиме с частотой 1 раз в 60–90 минут в фолликулярной фазе и каждые 2–4 часа — в лютеиновой. Он получил название цирхорального (околочасового), формируется в пубертате и служит показателем зрелости нейросекреторных структур гипоталамуса. Выбросы гонадолиберина низкой частоты стимулируют продукцию ФСГ, а высокой — ЛГ.

Гонадоингибин (ГНИГ) синтезируется в гипоталамусе, описан в 2000 году, блокирует синтез и высвобождение ЛГ и ФСГ за счет «прямого сдерживания» гонадотрофов гипофиза, а также тормозит импульсную секрецию ГнРГ.

Мелатонин может напрямую воздействовать на ГНИГ-нейроны, повышая выработку и высвобождение ГНИГ. Его синтез возрастает в периоды коротких световых дней, когда повышается ночная про-

дукция мелатонина. В природе этот механизм ограничивает фертильность животных в зимнее время.

Гипофиз

Передняя доля гипофиза (аденогипофиз) — третий иерархический уровень РС. Взаимную регуляцию структур гипоталамуса и гипофиза обеспечивает их портальная кровеносная система, поддерживающая ток крови в обе стороны. Клетки аденогипофиза выделяют тропные гормоны и пролактин.

Под влиянием ФСГ происходит рост и созревание фолликула:

- пролиферация клеток гранулезы;
- синтез рецепторов ЛГ на поверхности клеток гранулезы;
- синтез ароматаз, участвующих в метаболизме андрогенов в эстрогены;
- содействие овуляции (совместно с ЛГ).

Под влиянием ЛГ происходят:

- первые этапы синтеза андрогенов в клетках теки фолликула;
- синтез эстрадиола в клетках гранулезы доминантного фолликула;
- стимуляция овуляции;
- синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы (желтом теле).

Помимо эстрадиола и прогестерона, на продукцию гонадотропинов влияют ингибин, активин (имеют внегонадное происхождение) и фоллистатин. Ингибин В секретируют гранулезные клетки во время фолликулярной фазы под контролем ФСГ, а ингибин А — желтое тело в лютеиновую фазу цикла под контролем ЛГ.

Пролактин по химическим и биологическим свойствам близок к гормону роста и плацентарному лактогену, это единственный гормон, который находится под постоянным ингибирующим влиянием гипоталамуса. Его либерин не описан: тиреолиберин и тиреотропный гормон (ТТГ) стимулируют, а дофамин тормозит его выработку. Контролирует лактацию, способствует ожирению и гипертензии.

Яичники

Это четвертый уровень регуляции женской РС, способный синтезировать стероиды в ответ на «сигналы сверху». Дополнительным, но необходимым условием полноценного функционирования РС считают нормальную деятельность щитовидной железы и надпо-

чечников (их называют «третьей гонадой»). Тиреоидные гормоны и глюкокортикоиды могут нарушить процессы регуляции ГнРГ, гонадотропинов и секрецию эстрогенов. Сырьем для молекул половых гормонов служит холестерин, из которого образуется неактивный прегненолон — предшественник прогестерона. Последний через этап гидроксилирования трансформируется в 19-норстероиды (андрогены): андростендион и тестостерон, способные превращаться друг в друга. Завершающий этап стероидогенеза в яичниках — конверсия андрогенов в эстрогены с помощью трехступенчатой ароматизации с участием специфического фермента ароматазы (рис. 4). Таким образом, тестостерон в женском организме играет роль прогормона. Эстрогены — это группа стероидных гормонов, ответственных за первичные и вторичные половые признаки. Эстрадиол — самая биологически активная фракция. В целом физиологическая роль эстрогенов может быть кратко охарактеризована как «универсальная биологическая пролиферация». Прогестерон в организме оказывает антиэстрогенное действие.

В яичниках клетками гранулы желтого тела секретируется пептид релаксин, оказывающий токолитическое действие на миометрий.

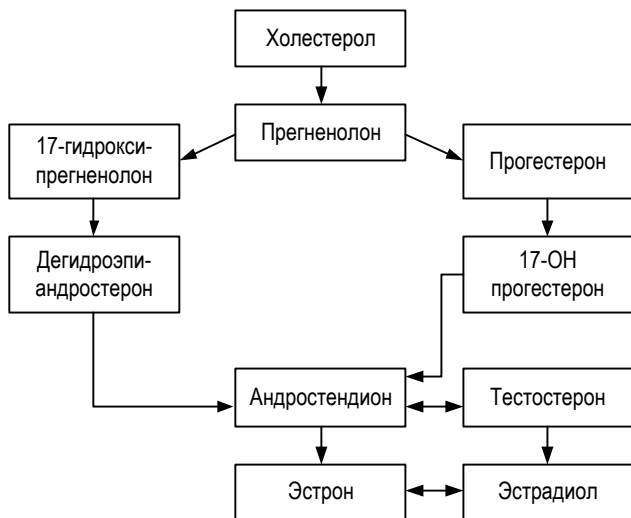


Рис. 4. Стероидогенез в яичнике

Периферические эндокринные органы

Жировая ткань — это место интенсивного метаболизма половых стероидов, она сама обладает гормональной активностью. Адипоциты секретируют лептин, который информирует мозг об энергетическом статусе и участвует в физиологических процессах репродукции человека. Этот пептид влияет на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, и его расценивают как возможный фактор, обеспечивающий начало полового созревания. Лептин регулирует выработку ГнРГ путем прямого воздействия на нейроны, высвобождающие ксипептин.

Высокие концентрации адипокина подавляют выработку эстрадиола в яичниках, обуславливая ановуляцию. Это один из механизмов угнетения функций гонад при ожирении. С другой стороны, низкие уровни лептина при дефиците веса ассоциированы с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Из ферментов жировой ткани следует отметить ароматазу, конвертирующую андростендион в эстрон, а тестостерон в эстрадиол, и 17- β -гидроксистероиддегидрогеназу (17- β -ГСД), превращающую андростендион в тестостерон и эстрон в эстрадиол. Соотношение 17- β -ГСД и ароматаз положительно коррелирует с центральным ожирением и свидетельствует о локальном увеличении продукции андрогенов в висцеральных жировых депо.

Органы-мишени

Это точки приложения половых гормонов и пятый подчиненный уровень регуляции РС. К ним относят все органы РС, включая молочную железу, эндотелий сосудов, структуры кожи и ее придатки, кости, жировую ткань. Влияние стероидов на органы-мишени зависит от содержания глобулинов, связывающих половые стероиды (ГСПС), кортистероид-связывающего глобулина (транскортина) метаболического клиренса и ответной реакции органов и тканей. Именно органы-мишени воспроизводят «клинический портрет» пациентки.

ПЕРВИЧНЫЙ ПРИЕМ

Первый взгляд на пациентку может многое о ней рассказать: тип телосложения, индекс массы тела (ИМТ), характер оволосения и прочее. Эмоциональные высказывания, витиеватая речь могут быть признаками психических отклонений.

Жалобы и анамнез

Нарушение ритма и качества менструаций. Критерии нормального менструального цикла (FIGO, 2018):

- нормальная частота — 24–38 дней;
- длительность менструации — до 8 дней;
- менструальная кровопотеря — 40–60 мл, но не более 80 мл;
- регулярное изменение (от самого короткого до самого длинного не более 9 дней).

Важны момент появления нарушений и его связь с каким-либо событием.

При сборе анамнеза обращают внимание на:

- возраст менархе и особенности становления менструального цикла;
- количество беременностей, их течение и исход;
- наличие воспалительных заболеваний органов малого таза;
- перенесенные операции на органах РС;
- есть ли родственницы с аналогичными нарушениями менструального цикла;
- отягощена ли наследственность по заболеваниям щитовидной железы, аутоиммунным и эндокринным заболеваниям;
- особенности течения беременности и родов у ближайших родственниц.

Общий осмотр

Оценка типа телосложения дает представление об эндокринных влияниях в предпубертате и пубертате. Так, мужской тип телосложения позволяет предположить андрогенные влияния в указанные периоды, а евнухоидный тип телосложения свидетельствует о гипогонадизме.

ИМТ ($19-24,9 \text{ кг/см}^2$) не информативен у детей с незакончившимся периодом роста, у пациенток старше 65 лет, беременных, спортсменов с развитой мускулатурой. При ожирении (ИМТ >30) измеряют окружность талии (ОТ), бедер (ОБ) и их соотношение для определения типа распределения жировой ткани.

Индекс ожирения тела (ИОТ) предложен американскими исследователями в 2011 году, для его определения нужна только сантиметровая лента.

$$\text{ИОТ} = \text{ОБ (см)} / [\text{рост (м)} \times 1,5] - 18.$$

Интерпретация данных общего осмотра:

- низкий рост — маркер дисгенезии гонад;
- ИМТ, окружность талии — маркеры метаболического синдрома;
- полость рта: дефекты зубной эмали, гипертрофия слюнных желез при нарушениях пищевого поведения;
- маркеры эндокринопатий: гирсутизм, акне, стрии, акантоз, витилиго, алопеция;
- брадикардия и гипотензия при избыточных тренировках.

Гирсутизм — избыточный рост терминальных (стержневых и жестких) волос у женщин в андрогензависимых зонах оценивают по шкале Ферримана—Голлвея (рис. 5): 8–15 баллов — легкая степень гирсутизма; 16–25 баллов — умеренная; 26–36 баллов — тяжелая.

Гипертрихоз — рост терминальных волос в андроген-независимых зонах кожных покровов, не считается признаком гиперандрогении.

Вилиризация — появление у женщин вторичных половых признаков по мужскому типу (маскулинизация фигуры, низкий тембр голоса, увеличение клитора, гирсутизм, алопеция в лобной и теменной областях, гипоплазия молочных желез и прочее).

Галакторея может указывать на гиперпролактинемия.

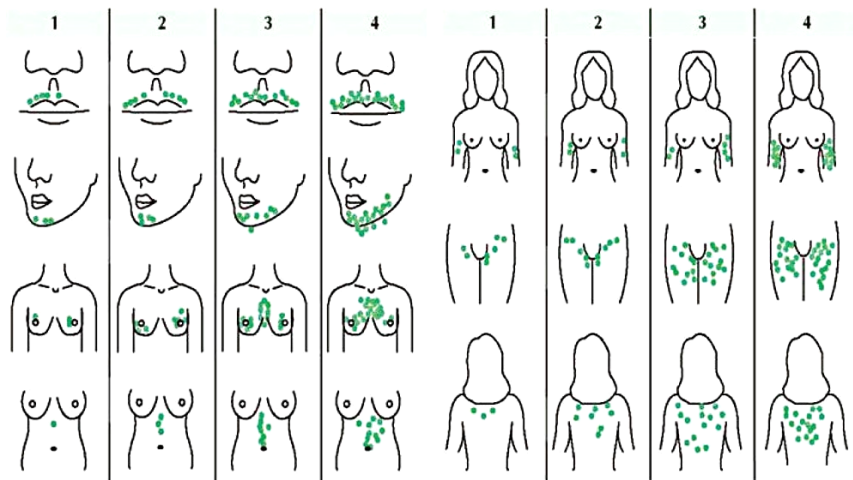


Рис. 5. Шкала Ферримана–Голлвея

Гипогалактия после родов позволяет заподозрить синдром Шихана после массивной акушерской кровопотери.

Витилиго (депигментированные участки кожи) часто свидетельствуют об аутоиммунном заболевании.

Негроидный акантоз (дистрофия кожи, характеризующаяся гиперпигментацией и папиллярной гиперплазией в области естественных кожных складок) — клинический маркер инсулинорезистентности.

Гинекологическое обследование

Начинается с осмотра наружных половых органов: размер клитора, лобковое оволосение, особенности гимена (при его наличии).

Исследование в зеркалах (рис. 6) позволяет оценить качество, характер вагинальных и цервикальных выделений, состояние слизистой оболочки влагалища и эктоцервикса, обнаружить патологические изменения шейки матки.

Бимануальное исследование (рис. 7) определяет длину влагалища, наличие шейки и тела матки, яичников; форму, размеры, консистенцию, подвижность и болезненность органов малого таза. У *virgo* влагалищное исследование заменяют ректальным, а длину влагалища измеряют посредством зондирования маточным зондом.

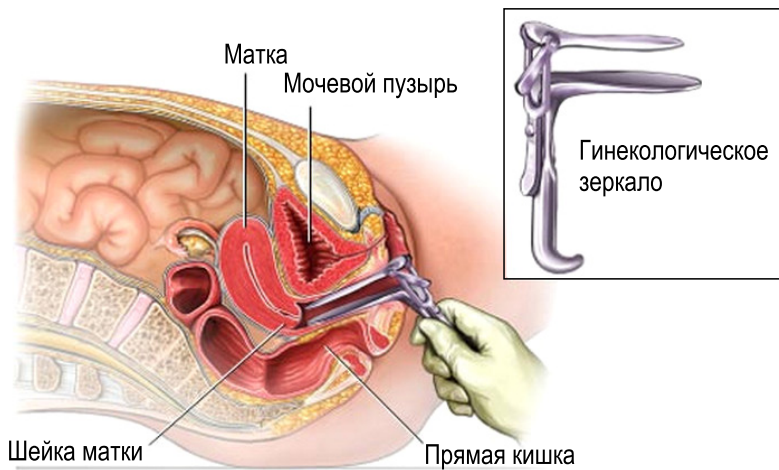


Рис. 6. Осмотр наружных половых органов в зеркалах



Рис. 7. Бимануальное влагалищное исследование

ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Цель первого этапа обследования — определить вид овуляторной дисфункции.

Типы овуляторной дисфункции:

- гипоталамо-гипофизарная недостаточность (гипогонадотропный гипогонадизм) — нет стимулирующих тропных влияний из центра;
- гипоталамо-гипофизарно-яичниковая дисфункция (нормогонадотропный гипогонадизм);
- яичниковая недостаточность (гипергонадотропный гонадизм) — избыточные тропные влияния из центра на «молчащие» яичники;
- гиперпролактинемия:
 - гиперпролактинемический гипогонадизм;
 - гиперпролактинемическая овуляторная дисфункция.

Гормональное исследование

Для гормонального анализа при регулярном менструальном цикле взятие крови выполняют в раннюю фолликулиновую фазу: 2–7-й день при 28-дневном цикле, на 2–5-й — при 24–26-дневном цикле, при длительности цикла 35–38 дней — до 10-го дня. При аменорее забор крови можно проводить в любой день.

1. Сначала исключают беременность при любых нарушениях менструального цикла вне зависимости от сексуальной активности и способа контрацепции (анализ крови на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)).

2. Обязательно определяют уровни ТТГ, пролактина, ФСЛ и ЛГ.

3. Исследование прогестерона проводят на 19–23-й день менструального цикла исключительно для того, чтобы оценить функциональное состояние желтого тела после овуляции.

4. Расширение перечня исследований возможно при наличии показаний:

- эстрадиол — если есть подозрения на заболевания эндометрия и невозможно оценить его пролиферативную активность по клинической картине и данным УЗИ. В остальных случаях уровень эстрогенов оценивают по уровню ФСГ (ФСГ ниже или выше нормы свидетельствует о гипоестрогении, нормальный уровень ФСГ указывает на достаточную выработку эстрогенов);
- андрогены и связанные с ними метаболиты (тестостерон, ГСПС, 17-ОН, андростендион, ДГЭА-С) — при клинических признаках андрогензависимых дермопатий (гирсутизм, акне, алопеция) или симптомах вирилизации;
- антимюллеров гормон (АМГ) — для оценки овуляторного резерва у пациенток с бесплодием при планировании беременности;
- кортизол в суточной моче — для исключения гиперкортицизма;
- инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1) — для оценки уровня соматотропного гормона (СТГ).

Тесты функциональной диагностики (в настоящее время практически не используются ввиду наличия более информативных исследований):

- симптом «зрочка»;
- симптом натяжения цервикальной слизи;
- базальная термометрия (рис. 8);



Рис. 8. Овуляторный менструальный цикл по данным базальной термометрии

- кариопикнотический индекс (клетка сморщивается, ядро уменьшается): отношение клеток с пикнотическими ядрами к клеткам с нормальными ядрами:
 - 7–10-й день цикла — 20–25%;
 - овуляция — 60–85%;
 - 25–28-й день цикла — 30%.

Гормональные пробы

Проба с гестагенами

- Проводится при толщине эндометрия более 5 мм.
- Норколут[®], Дюфастон[®] или Утрожестан[®] в дозе 5, 10 и 200 мг/сут соответственно принимают 7–10 дней.
- Проба положительная при менструальноподобной реакции через 2–7 дней после приема препарата (свидетельствует о дефиците прогестерона — ановуляции).
- Проба отрицательная при значительном дефиците эстрогенов.

Циклическая (эстроген-гестагеновая) проба

- Проводится при отрицательной пробе с гестагенами.
- Микрофоллин[®], Эстрофем[®] или Прогинова[®] в дозе 0,1; 2 и 2 мг/сут соответственно в течение 10–14 дней, затем гестагены в течение 10 дней, как в пробе с гестагенами (можно сразу использовать комбинированный препарат — Фемостон[®] 2/10 на 28 дней по 1 таблетке ежедневно).
- Проба положительная при менструальноподобной реакции через 2–7 дней после приема препаратов (выраженный дефицит эндогенных эстрогенов).
- Проба отрицательная при маточной форме аменореи.

Проба с кломифеном

- Проводится после самостоятельной или индуцированной менструации.
- Кломифена цитрат[®] 50–100 мг/сут принимают перорально с 5-го по 9-й день цикла.
- Проба положительная при наличии доминантного фолликула на 14–16-й день цикла (диаметр 18 ± 2 мм).
- Проба отрицательная при нарушениях функциональной активности гипоталамуса или гипофиза (в настоящее время применяется в амбулаторных условиях для стимуляции овуляции при ановуляторном факторе бесплодия).

Проба с гонадолиберином

- Показывает уровень поражения при гонадотропной недостаточности.
- Определяют уровень ФСГ и ЛГ и внутривенно вводят 100 мкг Декапептила-дейли® (агонист гонадолиберина).
- При положительной пробе концентрация ФСГ и ЛГ через 30–45 минут увеличивается как минимум в 3 раза (активность гипофиза сохранена, поражен гипоталамус).
- Проба отрицательна при поражении гипофиза (в настоящее время не выполняется, прибегают к помощи МРТ).

Проба с дексаметазоном (большая или малая)

- Основана на подавляющем действии дексаметазона в отношении продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) передней долей гипофиза.
- Определяют андрогены накануне и на следующий день после окончания пробы.
- Дексаметазон® по 5 или 2 мг назначают каждые 6 часов в течение 3 суток.
- При положительной пробе уровень андрогенов снижается на 50% и более (надпочечниковая гиперандрогения).
- Снижение на 25–30% — яичниковый генез.
- Отрицательная проба при вилиризирующей опухоли коры надпочечников.

Проба с ХГЧ

- Уточняет источник гиперпродукции андрогенов у женщин с синдромом поликистозных яичников.
- Определяют исходный уровень тестостерона, 17-ОН, ДГЭА-С и вводят 4500 МЕ ХГЧ внутримышечно.
- Повторно андрогены определяют через 24–36 часов после введения ХГЧ.
- Увеличение концентрации гормонов указывает на яичниковый характер гиперандрогении (действие ХГЧ подобно действию ЛГ).

Проба с АКТГ

- Для выявления латентных форм гиперплазии коры надпочечников.
- Определяют уровень 17-ОН и кортизола в плазме крови в 8 часов утра.
- Вводят Синактен-депо® внутривенно в дозе 1 мг/мл.
- Повторяют гормональное исследование через 10-12 и 24 часа.

- В норме уровень кортизола на стимуляции превышает 500 нмоль/л, при этом уровень 17-ОН не должен превышать 36 нмоль/л.
- При дефиците 21-гидроксилазы уровень 17-ОН превышает 45 нмоль/л, диапазон 36–45 нмоль/л является «серой зоной» и требует дальнейшей диагностики.

Проба с пролонгированным АКТГ

- В 8 часов утра определяют уровень кортизола и 17-ОН, вводят Тетракозактид® 250 мкг (препарат АКТГ 36-часового действия) в 5 мл физиологического раствора, продолжительность инфузии 2 минуты.
- Через 30 и 60 минут повторно измеряют уровень кортизола и 17-ОН.
- Повышение 17-ОН более чем в 5 раз указывает на врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН).

В настоящее время «Золотым стандартом» в диагностике неклассической формы ВДКН является стимулирующая проба с АКТГ. Генетическое тестирование на мутации 21-гидроксилазы применяется как второй этап в сомнительных случаях в качестве семейного генетического консультирования (рис. 9).

Молекулярно-генетическая диагностика
Регистрационный номер (Ag4411)

ФИО _____, _____

Клинический диагноз, в связи с которым назначено исследование:?

Исследуемый материал: периферическая кровь

Метод исследования: ПЦР, ПДРФ-анализ

Проведено исследование гена *CYP21A2* (ВДКН, недостаточность 21-гидроксилазы) на наличие мутаций: *i2splice* (интрон2), *del8bp* (экзон3), *1172N* (экзон4), *V237E* (экзон6), *V281L* (экзон7), *Q318X* (экзон8), *R356W* (экзон8) и *P453S* (экзон10).

Результаты исследования:
У _____ данные мутации не идентифицированы (P=99%), что не является основанием для исключения диагноза ВДКН

Заключение по результатам обследования:
_____ не является носителем _____ исследуемых мутаций в гене *CYP21A2*




Рис. 9. Пример молекулярно-генетической диагностики

Проба с Бромокриптином

- Применяется для дифференциальной диагностики функциональной и опухолевой гиперпролактинемии.
- Определение уровня пролактина проводят утром натощак, затем — прием перорально 5 мг Бромокриптина[®], повторное измерение уровня пролактина — через 4 часа.
- Снижение пролактина до нормы при функциональной гиперпролактинемии, сохранение повышенных значений при пролактиномах (в настоящее время для исключения опухоли гипофиза проводят МРТ хиазмально-селлярной области с контрастированием).

Дополнительные лабораторные тесты

1. Биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, холестерин, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, натрий и калий крови), липидограмма при ожирении и/или метаболическом синдроме.

2. Оральный глюкозотолерантный тест — самый простой метод непрямой оценки нарушенной чувствительности тканей к инсулину.

3. Расчетные индексы инсулинорезистентности:

$$\text{НОМА-IR} = \text{ИРИ} \times \text{ГПН} / 22,5 > 2,5.$$

- $\text{Саго} = \text{ГПН} / \text{ИРИ} < 0,33$;
- ИРИ — иммунореактивный инсулин натощак (мкЕД/мл).
- ГПН — глюкоза плазмы натощак.

4. Кариотипирование выполняют при задержке полового развития, низком росте, первичной аменорее и стигмах дисгенезии гонад.

Инструментальная диагностика

Основная задача инструментальных методов диагностики — выявление структурно-морфологических изменений в органах малого таза.

УЗ-диагностику выполняют трансабдоминально, трансвагинально или трансректально на 5–7-й день менструального цикла. При нарушениях менструального цикла — в любой день или после менструалоподобной реакции, вызванной гормональными средствами (гестагеновая или циклическая проба). Метод позволяет обнаружить

многие заболевания матки и придатков, оценить состояние эндометрия и количество антральных фолликулов.

Фолликулометрия (УЗ-мониторинг) обеспечивает наблюдение за ростом и созреванием фолликулов, овуляцией и образованием желтого тела при стимуляции яичников (рис. 10–14).

МРТ органов малого таза выполняют при сомнении в наличии матки или придатков, для выявления опухолей женской РС или врожденных пороков развития.



Рис. 10. Проллиферативный эндометрий по данным УЗИ

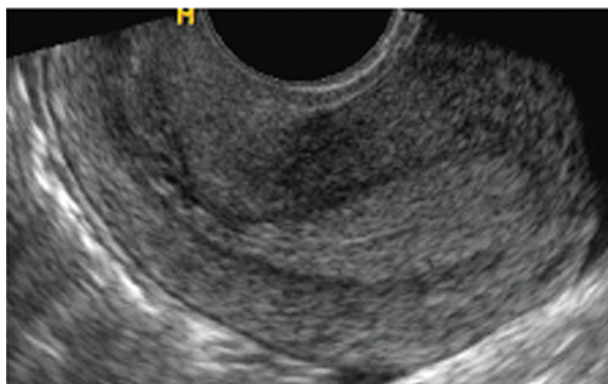


Рис. 11. Секреторный эндометрий по данным УЗИ

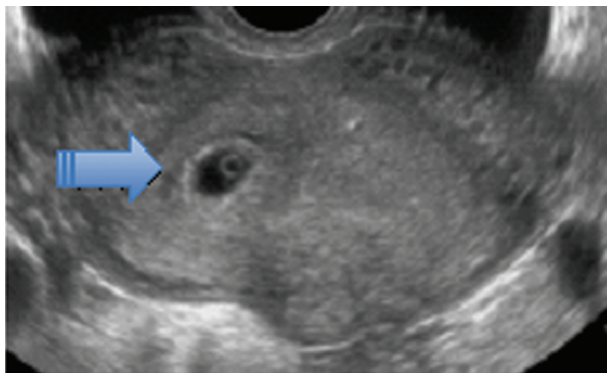


Рис. 12. Плодное яйцо в полости матки

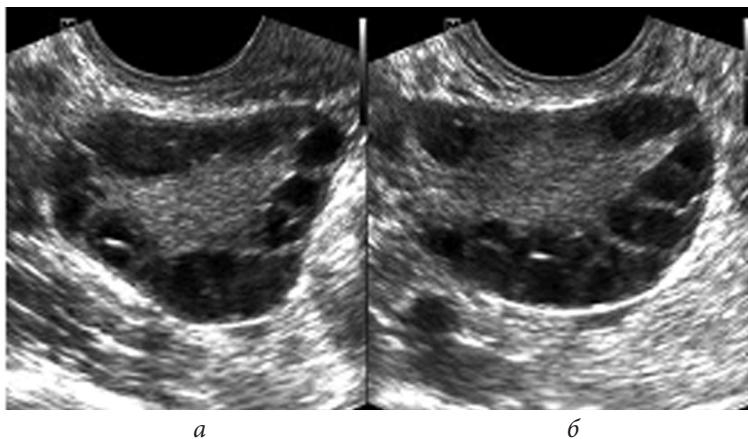


Рис. 13. Фолликулярный аппарат яичников



Рис. 14. Доминантный фолликул (а) и желтое тело (б) в яичнике по данным УЗИ

Гистероскопия — при маточном факторе аменореи, гиперпластических процессах, для визуальной оценки полости матки и биопсии эндометрия.

Лапароскопия диагностическая и/или лечебная.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИИ АМЕНОРЕИ

Аменорея — постоянное или временное отсутствие самостоятельных менструаций в течение 3–6 месяцев и более. Ее частота в популяции составляет 3–4%, а в структуре нарушений менструальной функции — 10–15%. У женщин с аменореей повышен риск остеопороза и переломов, а также сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений.

В клинической практике используют несколько вариантов классификаций аменорей. Ее подразделяют на *первичную* и *вторичную*, а также на *физиологическую* (отсутствие менструаций до возраста менархе, во время беременности и лактации, в постменопаузе) и *патологическую* (все остальные случаи). Некоторое время назад выделяли *истинную* и *ложную* аменорею, сейчас эта необходимость переосмыслена, поскольку такое деление не влияет на диагностику и лечение.

Самый главный критерий оценки аменореи — отсутствие/наличие самостоятельных менструаций в анамнезе.

- *Первичная аменорея* — отсутствие самостоятельных менструаций (не было менархе) к возрасту 16 лет при наличии нормального роста и вторичных половых признаков, или отсутствие менструаций к возрасту 13 лет при полном отсутствии вторичных половых признаков.
- *Вторичная аменорея* — отсутствие менструаций в течение 3 месяцев при ранее регулярном менструальном цикле или в течение 6 месяцев при исходно нерегулярном менструальном цикле.

Хронологическое появление вторичных половых признаков

- Адренархе — начало синтеза андрогенов в надпочечниках (6–8 лет).
- Гонадархе — становление работы яичников под влиянием стимулирующих влияний ФСГ и ЛГ (8 лет).

- Телархе — развитие молочных желез (10–11 лет).
- Пубархе — лобковое и подмышечное оволосение (11 лет).
- Скачок роста (9 см в год, около 12 лет).
- Менархе — первая менструация (через 2–2,5 года после телархе).

Аменорею расценивают как вторичную, даже если у пациентки была ранее хотя бы одна, пусть даже очень скудная самостоятельная менструация. Наличие в анамнезе менструальноподобных реакций на фоне гормональных проб либо регулярных кровотечений на фоне гормональной терапии (КОК или ЗГТ) не может служить основанием для постановки диагноза «вторичная аменорея».

Классификация аменореи по уровню поражения:

- центральная (повреждение экстрагипоталамических структур и гипоталамуса);
- гипофизарная;
- яичниковая;
- маточная.

Классификация аменореи по оценке функции гипофиза

- Гипергонадотропная:
 - уровень поражения — яичники;
 - повышение ФСГ, ЛГ, снижение эстрадиола, АМГ.
- Гипогонадотропная:
 - отсутствие стимулирующих гипофизарных влияний, поражены центры;
 - снижение уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола; нормальный уровень АМГ;
- Нормогонадотропная:
 - наличие гормональной активности как центральных (гипоталамуса и гипофиза), так и периферических эндокринных желез (гонад);
 - ФСГ, ЛГ в норме; эстрадиол, АМГ, в норме или повышены.

Классификация по МКБ-10

N91.0 Первичная аменорея.

N91.1 Вторичная аменорея.

N91.2 Аменорея неуточненная.

Первичная аменорея

Может встречаться в двух вариантах: с задержкой и без задержки полового развития.

С задержкой развития вторичных половых признаков

1. Пороки развития гонад (дисгенезия, синдром тестикулярной феминизации).
2. Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы (ГГС).
3. Органические нарушения ГГС (краниофарингиома, синдром Кальмана).

Без задержки развития вторичных половых признаков

1. Пороки развития половых органов (гинатрезия, синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера).

Дисгенезии гонад — это нарушение дифференцировки половых желез вследствие разнообразных хромосомных и генных аномалий. С ними связана почти половина всех случаев первичной аменореи. Она бывает частичной или полной и уникальна тем, что может быть ассоциирована с нормальными кариотипами (46,XX и 46,XY) или с мозаицизмом (45,X0/46,XX и др.).

Это вариант первичных гипергонадотропных аменорей, поскольку избыточные тропные влияния из центра обусловлены отсутствием стероидогенеза в яичниках.

Варианты дисгенезии гонад:

- типичная форма (синдром Шерешевского–Тернера) — 45,X0;
- стертая форма — 45,X0/46,XX (мозаичный кариотип);
- чистая форма — 46,XX (нет соматических дисплазий) или синдром Свайера — 46,XY (умеренно выраженный гирсутизм);
- смешанная форма — 45,X0/46,XY (похож на синдром Шерешевского–Тернера, но есть умеренный гирсутизм, гипертрофия клитора).

У большинства пациенток с дисгенезией гонад обнаруживаются синдром Шерешевского–Тернера, наблюдаемый у одной из 2000 новорожденных девочек и обусловленный моносомией по X-хромосоме (рис. 15).

Наружные половые органы сформированы по женскому типу, но соответствуют предпубертатному развитию. На месте яичников расположены соединительнотканые тяжи без фолликулярного аппарата, поэтому эстрогены в них не вырабатываются. Матка есть, но резко уменьшена, рецептивность эндометрия сохранена, но циклические изменения не происходят (первичная аменорея). Стертая форма синдрома Шерешевского–Тернера — мозаицизм и/или аберрации X-хромосомы (кольцевая хромосома, изохромосома, делеции короткого или длинного плеча). Степень выраженности клиниче-

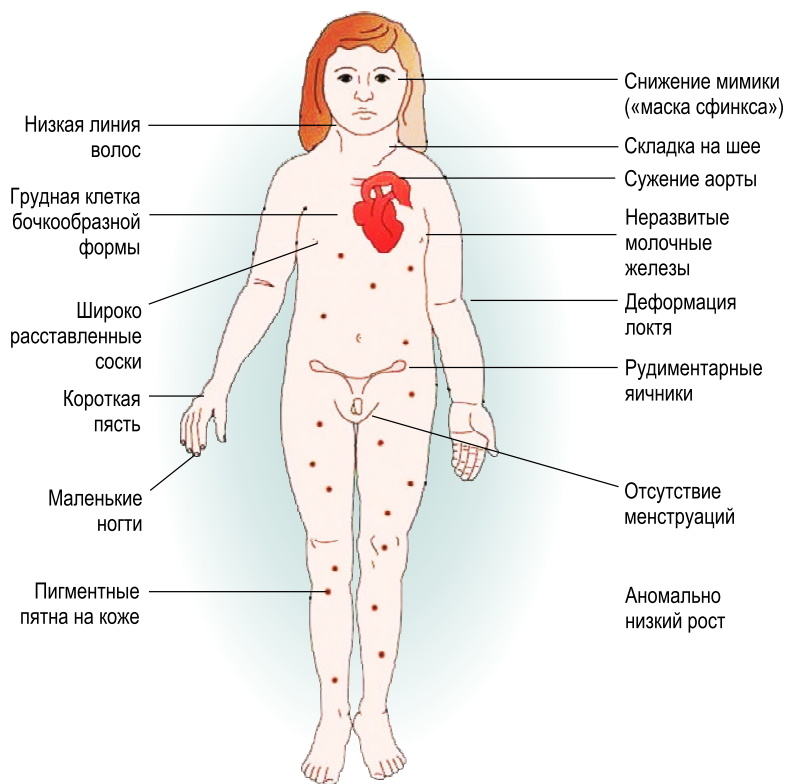


Рис. 15. Фенотипические признаки синдрома Шерешевского–Тернера

ских проявлений зависит от количества клеток с нормальным кариотипом. Возможны спонтанное половое созревание и вторичная аменорея.

Для чистой формы дисгенезии гонад характерен нормальный хромосомный набор, однако точечные мутации в X-хромосоме (при кариотипе 46,XX) или повреждение гена *SRY* в Y-хромосоме (при кариотипе 46,XY — синдром Свайера) обуславливают развитие организма по женскому фенотипу. Гонады у таких пациенток представлены фиброзными тяжами, матка и маточные трубы недоразвиты. Отсутствуют множественные соматические аномалии, рост нормальный или выше среднего (170 см). Исключение составляет синдром Перро — дисгенезия гонад с кариотипом 46,XX, глухотой и

низкорослостью. У пациенток с Y-хромосомой высок риск злокачественных опухолей (эмбриональной карциномы, гонадобластомы), поэтому гонады подлежат обязательному удалению.

Смешанная форма дисгенезии гонад — задержка полового развития с признаками вилиризации, возможно формирование наружных половых органов промежуточного типа (клиторомегалия, оволосение по мужскому типу. Кариотип мозаичный — 45,X0/46,XY. Внутренние половые органы представлены яичком с одной стороны и соединительным тяжем — с другой. Почти всегда имеются влагалище, матка и одна маточная труба. Степень вилиризации зависит от количества клеток, содержащих неполноценную Y-хромосому.

Диагностические критерии дисгенезии гонад

- Первичная аменорея.
- Отсутствие или резкое недоразвитие вторичных половых признаков (половой инфантилизм).
- УЗ-признаки дисгенезии гонад (фолликулы не определяются).
- Уровень ФСГ соответствует постменопаузе.
- Аномальный кариотип.
- Отрицательная гестагеновая (из-за отсутствия фолликулов и синтеза эстрогенов в яичниках), положительная циклическая пробы (в связи с наличием матки и сохранением рецептивности эндометрия).
- Гонады представляют собой соединительнотканые тяжи с элементами яичников (примордиальные фолликулы) или тестикул.

Синдром тестикулярной феминизации (СТФ) — наследственное сцепленное с X-хромосомой заболевание, при котором у больных наблюдается мужской генотип (46,XY), а фенотип (совокупность внешних признаков) соответствует женскому полу. Мутация в гене андрогенового рецептора (AR), приводит к нечувствительности этих рецепторов к мужским половым гормонам — андрогенам — в контролируемых этими гормонами органах-мишенях. Основным признаком синдрома — несоответствие между гонадным полом и фенотипом: телосложение при синдроме — женского типа, молочные железы развиты хорошо, однако отсутствуют матка, маточные трубы и верхняя треть влагалища.

Выделяют полную и неполную (с элементами андрогенизации) формы тестикулярной феминизации. Для полной формы (при полной нечувствительности к андрогенам) характерно полное отсутствие волосяного покрова на лобке и в подмышечных впадинах, ти-

пичное женское телосложение, хорошее развитие молочных желез, наружных половых органов. Влагалище заканчивается слепо; яички чаще всего располагаются у выхода из паховых каналов или в «больших половых губах» (расщепленной мошонке), что может имитировать паховую грыжу. Причиной обращения к врачу является отсутствие менструаций, при этом пациентки не сомневаются в своей принадлежности к женскому полу.

Неполная форма (когда чувствительность изначально частично сохранена или частично восстанавливается в пубертатном периоде) тестикулярной феминизации характеризуется частичным сохранением чувствительности органов-мишеней к андрогенам, проявляющимся наличием признаков мужского типа телосложения — маскулинизации: узкий таз, недоразвитие молочных желез, менее равномерное распределение подкожно-жировой клетчатки, наличие волосяного покрова на лобке и в подмышечных впадинах. Вирилизация в некоторых случаях проявляется грубым голосом.

Яички у таких пациенток для завершения полового созревания по достижении 16-летнего возраста удаляют из-за повышенного риска злокачественных опухолей после 25 лет. После удаления гонад при СТФ назначают ЗГТ в режиме монотерапии эстрогенами, так как у них отсутствует матка и в добавлении гестагенов с целью профилактики гиперпластического процесса эндометрия они не нуждаются. Неовагину формируют в возрасте, когда пациентка понимает все особенности оперативного вмешательства, психологически готова к такой операции и готова начать половую жизнь.

Принципы лечения аменореи зависят от причины заболевания, обратимости состояния и текущих жизненных приоритетов пациентки.

Цели лечения

- Формирование женского фенотипа и длительная ЗГТ у больных с врожденным гипергонадотропным гипогонадизмом до возраста естественной менопаузы (50–51 год в популяции российских женщин).
- Реконструктивно-пластические операции при пороках развития наружных половых органов.
- Коррекция и профилактика нарушений метаболизма (атеросклероз, остеопороз, нарушения обмена углеводов).
- Применение методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с донорской яйцеклеткой для реализации детородной функции.

Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.

Конституциональная задержка полового развития у девочек встречается крайне редко, когда отмечают задержку адренархе, телархе, менархе. Полное нормальное половое развитие происходит позже, чем у сверстников. Заболевание характеризуется гипогонадотропным статусом и дифференцируется от врожденного дефицита ГнРГ. Диагностический критерий конституциональной формы — отсутствие молочных желез и менархе при равном (на 2 года) отставании физического (рост, масса тела) и биологического (костный возраст) развития у соматически здоровой девочки в возрасте 15 лет. Таких пациенток обследуют по основному алгоритму при первичной аменорее (кариотип, развитие матки и влагалища, состояние гонад, опухоль головного мозга) с последующим плановым наблюдением каждые полгода. Этот вариант первичной аменореи потенциально обратим.

Органические поражения гипоталамо-гипофизарной системы. Опухоли и инфильтративные заболевания головного мозга могут быть причиной снижения синтеза ГнРГ (гипогонадотропный статус, нет стимулирующих влияний из центра, первичная аменорея с задержкой полового развития) — краниофарингома, синдром Каллмана. Низкие концентрации гонадотропинов, сужение полей зрения, anosmia, головные боль или яркие симптомы основного заболевания (например, талассемии, саркоидоза и гемохроматоза) повод для назначения МРТ головного мозга пациенткам с первичной аменореей.

Для лечения на первом этапе проводят инициацию пубертата препаратами эстрогенов. Вводят 2 мг орального эстрадиола (1 мг трансдермального) в течение 6 месяцев для роста молочных желез с переводом на циклический режим (Фемостон® 2/10, Климонорм®) при появлении менструальноподобной реакции. Прогноз для восстановления фертильности хороший.

Первичная аменорея без задержки полового развития — синдром Рокитанского—Кюстнера—Майера—Хаузера. Это агенезия матки с частичным или полным отсутствием влагалища при нормальном женском кариотипе 46,XX, когда у девочки не развиваются производные мюллеровых протоков (нормогонадотропный статус первичной аменореи). Этот синдром спорадический, но возможно его аутосомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью. Диагноз подтверждают на УЗИ и/или МРТ малого таза, которые по-

зволяют отличить агенезию матки от других пороков развития. Дифференциальную диагностику проводят с синдромом тестикулярной феминизации, при котором тоже нет матки, но кариотип 46,XY. Показано хирургическое лечение: пластика, создание неовагины, разрушение перегородки, вскрытие атрезированного гимена, опорожнение гематокольпоса и гематометры. Гормональное лечение не требуется. Материнство возможно с собственной яйцеклеткой при использовании программы суррогатного материнства. В 2014 году опубликовано сообщение о рождении первого ребенка, которого выносила женщина после трансплантации донорской матки. К 2019 году в мире таких детей стало 12.

Вторичная аменорея

Самая очевидная причина вторичной аменореи — беременность, причем сама женщина по разным причинам может быть уверена в ее отсутствии! Нередко за менструацию она принимает кровотечения в I триместре беременности. Таким образом, при вторичной аменорее (даже если она длительная) следует сдать кровь на β -субъединицу ХГЧ.

Причины вторичных аменорей

- При патологии эндокринных желез:
 - нарушение функции надпочечников, яичников, щитовидной железы, гипофиза;
 - сахарный диабет 1-го типа;
 - целиакия.
- При внутриматочной патологии:
 - атрезия цервикального канала;
 - синдром Ашермана.
- При функциональных нарушениях ГГС:
 - «косметическая аменорея»;
 - психогенная аменорея;
 - синдром гиперторможения яичников.
- При органических нарушениях ГГС:
 - опухоли ЦНС;
 - синдром Шихана;
 - синдром «пустого» турецкого седла.
- Яичниковые формы (преждевременная недостаточность яичников, ПНЯ):
 - синдром ломкой X-хромосомы;

- ПНЯ аутоиммунного генеза (при болезни Аддисона);
- ятрогенная ПНЯ (неоднократные операции на яичниках, применение цитостатиков, неоднократные операции на яичниках);
- идиопатическая ПНЯ.

По уровню гонадотропинов вторичные аменореи, как и первичные, могут быть гипергонадотропными (ПНЯ), гипогонадотропными (синдром Шихана, пролактиномы, функциональная гипоталамическая аменорея, опухоли гипоталамуса и прочее), нормогонадотропными (синдром Ашермана, СПЯ, генитальный туберкулез, опухоли яичников и др.).

Для оптимизации диагностики вторичных аменорей целесообразно прибегать к этапной диагностике.

Первый этап диагностики

- Исключить беременность (β -ХГЧ крови);
- Определить уровень ТТГ и пролактина;
 - можно исследовать на любой день, независимо от событий, происходящих в яичнике;
 - при гипотиреозе уровень пролактина умеренно (не более 100 нг/мл) повышается;
 - при значительном повышении пролактина обязательно проведение МРТ.
- Провести пробу с гестагенами:
 - позволяет оценить уровень эндогенных эстрогенов, состояние эндометрия и пути оттока менструальной крови;
 - оптимальный препарат — Дюфастон® (не влияет на секрецию гонадотропинов, не определяется в крови, способ применения более удобен) 10 мг/сут в течение 10 дней;
 - если проба положительна, то это свидетельствует об ановуляции с достаточной секрецией эстрогенов (нормогонадотропная аменорея);
 - отрицательная проба говорит о низком уровне эстрогенов, о неспособности эндометрия ответить на гормональные стимулы или о препятствии к оттоку менструальной крови.

Второй этап диагностики: циклическая проба (проводится при отрицательной прогестероновой пробе).

- Назначают эстроген-гестагенный препарат в циклическом режиме, имитируя двухфазный менструальный цикл (например, Фемостон® 2/10).

- Отсутствие кровотечения в течение недели после окончания приема препаратов свидетельствует о маточной форме аменореи.
- Положительная проба свидетельствует о гипоестрогенном статусе (гипогонадизме), дальнейшее обследование направлено на поиск причины гипогонадизма (третий этап диагностики).

Третий этап диагностики: определение уровня гонадотропинов.

- В спонтанном менструальном цикле и при положительной пробе с прогестагенами определять уровень гонадотропинов следует на 3-й день менструального цикла.
- Если на втором этапе проводилась циклическая проба, уровень гонадотропинов существенно отличается от исходного статуса, их следует определять не ранее чем через 2 недели после циклической пробы.
- Повышение гонадотропинов свидетельствует о яичниковой форме аменореи (гипергонадотропном гипогонадизме).
- При гипогонадотропной аменорее независимо от уровня пролактина проводят МРТ головного мозга, поскольку возможна опухоль гипофиза или гипоталамуса, а также потому, что функциональная гипоталамическая аменорея — это диагноз исключения.

Вторичные гипогонадотропные аменореи

1. Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы необратимый гипогонадизм).

1.1. Изолированный дефицит гонадотропинов:

- гипофизарной природы (болезнь Иценко—Кушинга, синдром пустого турецкого седла, пролактиномы);
- гипоталамической природы (без сопутствующих аномалий развития);
- неясной этиологии;

1.2. Дефицит нескольких гипофизарных гормонов:

- идиопатический гипопитуитаризм;
- послеродовой пангипопитуитаризм;
- аплазия гипофиза;
- объемное образование;
- хирургическое вмешательство;
- облучение головы;
- химиотерапия опухолей ЦНС;
- последствия воспалительных процессов;
- инфильтративные и деструктивные процессы;

2. Функциональные нарушения секреции гонадотропинов (обратимые):

- аменорея на фоне потери массы тела;
- нервная анорексия;
- аменорея спортсменов;
- стресс;
- функциональная гипоталамическая аменорея.

Диагностические критерии гипогонадотропных аменорей:

- снижение ФСГ, ЛГ, эстрадиола;
- гестагеновая проба отрицательная, циклическая положительная;
- кломифеновая и проба с АгРГ положительные;
- УЗИ: матка без особенностей, эндометрий не более 5 мм, яичники с антральными фолликулами;
- МРТ для исключения опухолей гипоталамуса и гипофиза.

В основе функциональной гипогонадотропной аменореи лежит переходящее нарушение пульсативной активности ГнРГ. Привести к этому могут, например, снижение массы тела на 10% меньше идеальной и усиленные тренировки. Наиболее серьезное и прогностически неприятная причина — нервная анорексия. Функциональная гипогонадотропная аменорея — неотъемлемый компонент так называемой женской атлетической триады (аменорея, нарушение пищевого поведения и остеопения/остеопороз).

Лечение функциональной гипогонадотропной аменореи направлено на устранение первопричины (снижение психоэмоциональных нагрузок, повышение калорийности питания, коррекция ИМТ, изменение режима и интенсивности физических тренировок) способствует восстановлению менструаций. Консультацию начинают с обсуждения необходимости модификации образа жизни. Нередко привлекают других специалистов (эндокринолога, диетолога, психотерапевта). Для восстановления менструального цикла у женщин с положительной гестагеновой пробой назначают гестагены в циклическом режиме (11–25-й дни менструального цикла). При органических поражениях ГГС на первый план выходит лечение основного заболевания с одновременным применением циклической ЗГТ эстроген-гестагенными препаратами до возраста естественной менопаузы. О восстановлении менструальной функции при обратимых вариантах гипогонадотропных аменорей на фоне ЗГТ можно судить по возникновению ациклических кровотечений. Для профи-

лактики остеопении/остеопороза пациенткам назначают витамин D в дозе 1500–2000 МЕ/сут. В случае аменореи на фоне пролактином гипофиза лечение начинают с нормализации уровня пролактина, для этого используют агонисты дофамина (Бромокриптин®, Достинекс® и прочее). При функциональной гиперпролактинемии (прием лекарственных препаратов, гипотиреоз, гипогликемия и др.) вторичная аменорея, как правило, носит нормогонадотропный характер, лечение начинают с коррекции симптомов основного заболевания. Комплексная ЗГТ при пангипопитуитаризме (идиопатический, синдром Шихана, вследствие опухоли ЦНС и прочее) должна включать не только назначение эстроген-гестагеновых препаратов в циклическом режиме, но и кортизола, АКТГ, гормонов щитовидной железы. Подбор лечения проводят при взаимодействии с эндокринологом.

Вторичные гипергонадотропные аменореи (ПНЯ). Преждевременная недостаточность яичников характеризуется потерей активности яичников в возрасте до 40 лет и сопровождается гипергонадотропным гипогонадизмом. Важный критерий этого состояния — концентрация ФСГ более 25 мЕД/мл при двух последовательных измерениях с интервалом 4 недели, что позволяет отличить ПНЯ от гипоталамической аменореи с нормальным (на первых этапах) или низким содержанием ФСГ. У 50% больных выделяют идиопатическую ПНЯ. Также причинами могут быть генетические нарушения, аутоиммунные процессы, ятрогенные вмешательства. ПНЯ иногда ассоциирована с вирусными и бактериальными инфекциями, хотя прямая причинно-следственная связь пока не установлена.

Лечение ПНЯ — восполнение дефицита эстрогенов с помощью ЗГТ в циклическом режиме до возраста естественной менопаузы. Это устраняет симптомы, предупреждает осложнения (остеопороз, ишемическая болезнь сердца) и восстанавливает качество жизни. Важно отметить, что для назначения ЗГТ при ПНЯ непринципиально, сколько лет пациентка страдает аменореей, то есть правило «окно терапевтических возможностей» у этих женщин (как при назначении менопаузально-гормональной терапии) не применимо. Это означает, что пациентке с ПНЯ и аменореей более 10 лет необходимо назначить ЗГТ в циклическом режиме. Если непрерывная ЗГТ длится более 5 лет, целесообразно заменить пероральные препараты на трансдермальные (гель или пластырь с эстрогенами + прогестерон вагинально/внутриматочно) для снижения

риска венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО). Кроме ЗГТ восполнить дефицит эстрогенов можно посредством КОК. В случае применения комбинированных гормональных контрацептивов риски ВТЭО повышаются в 1,5–2 раза в первые месяцы старта лечения и снижаются до общепопуляционных при длительном приеме. При этом способ введения контрацептива (накожный пластырь, влагалищное кольцо, таблетка) не влияет на степень риска ВТЭО. Преодоление бесплодия при классической ПНЯ возможно посредством экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с донорскими ооцитами. У 10–15% больных с установленным диагнозом ПНЯ наблюдается спонтанное восстановление овуляции и наступление беременности — это возможно на ранних стадиях (биохимической и латентной).

Вторичные нормогонадотропные аменореи.

1. Нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.
 - 1.1. *Синдром гиперпролактинемии* (при пролактиномах может быть и гипогонадотропная вторичная аменорея).
 - 1.2. *Синдром гиперандрогении* (СПЯ, ВДНК).
 - 1.3. *Нормогонадотропная дисфункция гипоталамуса.*
2. Маточная форма аменореи.
 - 2.1. *Пороки развития половых органов* (атрезия гимена, обтурирующая перегородка влагалища, аплазия влагалища, аплазия матки).
 - 2.2. *Приобретенные заболевания матки* (атрезия цервикального канала, синдром Ашермана).

Лечение синдрома Ашермана — хирургическое: внутриматочные синехии разрушают в ходе гистероскопии ножницами или петлей резектоскопа (при грубых сращениях). Выскабливание матки и цервикального канала при синдроме Ашермана противопоказано! После разрушения синехий в полость матки можно ввести антиспаечный барьер-гель с гиалуроновой кислотой. После внутриматочного вмешательства на 3 месяца назначают ЗГТ в циклическом режиме для стимуляции роста эндометрия. Решение о прекращении гормонального лечения принимают на основании данных УЗИ (толщина эндометрия во второй фазе менструального цикла) и контрольной офисной гистероскопии (отсутствие синехий).

Ведение пациенток с гиперандрогенией при СПЯ или ВДНК подробно описано в соответствующих руководствах и направлено на восстановление менструального цикла, устранение избыточных

андрогенных влияний, возможных метаболических нарушений. Восстановление фертильности спонтанное или в циклах ВРТ (стимуляция овуляции, ЭКО с собственными ооцитами). При СПЯ для стимуляции овуляции возможен лапароскопический овариальный дриллинг, эффективность которого сопоставима со стимуляцией овуляции гонадотропинами.

Коррекция функций других эндокринных желез и успешное лечение ассоциированных со второй аменореей соматических заболеваний обычно приводят к восстановлению нормального менструального цикла. Ведение пациенток с декомпенсированными соматическими заболеваниями — сфера ответственности врачей смежных специальностей. Акушер-гинеколог играет совещательную роль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женская репродуктивная система обеспечивает продолжение рода, а также поддержание большинства физиологических процессов в организме, прямо или косвенно связанных с репродукцией. Она организована по иерархическому принципу, и ее по праву называют функциональной.

Несмотря на социально обусловленное изменение репродуктивного сценария в настоящее время, генотип и фенотип современной женщины не изменились: матка не готова к такому количеству менструаций, а яичники эволюционно не предназначены столько менструировать. Значительная нагрузка на репродуктивную систему постепенно истощает ее физиологические возможности, провоцируя нарушения менструального цикла и рост гиперпластических процессов в структуре гинекологической заболеваемости.

Для постановки диагноза при нарушении менструального цикла целесообразно следовать диагностическим алгоритмам, постепенно исключая наиболее частые причины, следовать от простого к сложному и дорогому методу обследования, понимая, что именно и зачем мы ищем, и как все работает.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 1008 с.
2. Гинекология: учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 1000 с.
3. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. — 4-е изд. — М.: Практическая медицина, 2017. — 208 с.
4. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 832 с.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. Гипоталамус вырабатывает следующие гормоны:

- а) гонадотропины;
- б) эстрогены;
- в) гестагены;
- г) рилизинг-факторы;
- д) андрогены.

2. Механизм действия гормонов на клетку обусловлен наличием:

- а) простагландинов;
- б) рецепторов;
- в) специфических ферментов;
- г) нейротрансмиттеров;
- д) иммунокомпетентных клеток.

3. В яичнике не происходит биосинтез:

- а) эстрогенов;
- б) тестостерона;
- в) прогестерона;
- г) окситоцина;
- д) андростендиона.

4. Для овуляторного менструального цикла характерны:

- а) атрезия фолликулов;
- б) длительная персистенция фолликула;
- в) преобладание гестагенов во второй фазе цикла;
- г) преобладание гестагенов в первой фазе цикла;
- д) отсутствие циклических колебаний стероидных гормонов.

- 5. Пройоменорея — это:**
- а) скудные менструации;
 - б) короткие менструации (1–2 дня);
 - в) короткий менструальный цикл, частые менструации;
 - г) длинный менструальный цикл, редкие менструации;
 - д) болезненные менструации.
- 6. В яичнике андрогены служат субстратом для образования:**
- а) прогестерона;
 - б) эстрогенов;
 - в) прогестерона и эстрогенов;
 - г) глобулина, связывающего половые стероиды;
 - д) антимюллера гормона.
- 7. Функциональная гиперпролактинемия не развивается при:**
- а) гипотиреозе;
 - б) циррозе;
 - в) стрессе;
 - г) микропролактиноме гипофиза;
 - д) приеме некоторых лекарственных препаратов.
- 8. УЗИ в репродуктивном возрасте проводят:**
- а) при наличии жалоб в день обращения;
 - б) на 5–7-й день менструального цикла;
 - в) на 19–21-й день менструального цикла;
 - г) день цикла не имеет значения;
 - д) УЗ-диагностика не информативна.
- 9. Медикаментозный обратимый климакс развивается при лечении:**
- а) комбинированными оральными контрацептивами;
 - б) ЛНГ-ВМС (Миреной®);
 - в) АгГРГ;
 - г) гестагенами в циклическом режиме;
 - д) ЗГТ.
- 10. Дисменорея — это:**
- а) нерегулярные менструации;
 - б) болезненные менструации;
 - в) отсутствие менструаций;
 - г) ановуляторный менструальный цикл;
 - д) половой инфантилизм.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

- 1 — г
- 2 — б
- 3 — г
- 4 — в
- 5 — в
- 6 — б
- 7 — г
- 8 — б
- 9 — в
- 10 — б

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

Пациентка 16 лет обратилась к гинекологу с жалобой на отсутствие менструации (не было никогда). Состояние удовлетворительное, рост — 160 см, масса тела — 58 кг. Вторичные половые признаки хорошо развиты. Гинекологический осмотр: гимен сохранен, прозондировать влагалище не удается, при ректальном бимануальном исследовании матка не определяется.

Сформулируйте предварительный диагноз, определите план обследования и лечения.

Ответ. Первичная аменорея без задержки полового развития. Синдром Рокитанского—Кюстнера—Майера—Хаузера: агенезия матки с частичным отсутствием влагалища (кариотип 46,XX). Обследование: нормальные значения ФСГ, ЛГ, ТТГ и пролактина в крови; отсутствие матки на УЗИ или МРТ малого таза, кариотипирование для исключения синдрома тестикулярной феминизации (кариотип 46,XY). Гормональное лечение не требуется, пластика влагалища для реализации половой функции, ВРТ с собственной яйцеклеткой и суррогатной матерью для реализации репродуктивной функции.

Задача 2

Пациентка 17 лет с жалобами на отсутствие менструации (никогда не было). Рост выше среднего (170 см), интерсексуальный морфотип с умеренным гирсутизмом. Молочные железы не развиты, генитальный инфантилизм, гипертрофия клитора. На УЗИ: матка уменьшена, яичники не лоцируются.

Сформулируйте предварительный диагноз, определите план обследования и лечения.

Ответ. Первичная аменорея с задержкой полового развития. Дисгенезия гонад чистая форма: синдром Свайера. Обследование: повышение уровня гонадотропинов и андрогенов при резком снижении эстрогенов в крови; кариотип 46,XY. Наличие Y-хромосомы повышает риск малигнизации гонад, поэтому их удаляют в обязательном порядке. Лечение с назначением ЗГТ в циклическом режиме до возраста естественной менопаузы (50–51 год) с целью формирования женского фенотипа и профилактики гипоэстрогенных системных заболеваний (остеопороз, сердечно-сосудистые события). Через 5 лет непрерывной ЗГТ рассмотреть вопрос о парентеральном (трансдермальном) введении гормональных препаратов с целью профилактики ВТЭО на фоне ЗГТ. Репродуктивная функция при дисгенезиях гонад реализуется только с донорской яйцеклеткой!

Задача 3

Пациентка 28 лет с жалобами на отсутствие менструаций в течение 6,5 месяцев после медицинского аборта в сроке 8 недель. Росла и развивалась нормально, ИМТ 20, менархе в 14 лет, ранее нарушений менструального цикла не было. Состояние удовлетворительное. Вторичные половые признаки хорошо развиты. Гинекологический осмотр: шейка матки в зеркалах без патологических изменений, выделения слизистые, умеренные. Матка и придатки не увеличены, безболезненные.

Сформулируйте предварительный диагноз, определите план обследования и лечения.

Ответ. Вторичная аменорея. На первом этапе исключить беременность (анализ крови на ХГЧ), оценить уровни ТТГ и пролактина. При их нормальных значениях провести прогестероновую пробу. Если она будет положительной, это свидетельство стойкой ановуляции после медицинского аборта вследствие разбалансировки работы гипоталамо-гипофизарной системы.

Лечение возможно в двух вариантах. При планировании беременности гестагены в циклическом режиме (Дюфастон® по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 11–25-го дня цикла или Утрожестан® 200 мг на ночь во влагалище в течение 17–26-го дня цикла) с оценкой спонтанной овуляции и ее стимуляции при необходимости. Если новая беременность не планируется — комбиниро-

ванные оральные контрацептивы, в том числе для предупреждения повторных абортoв.

Если прогестероновая проба отрицательная, то провести циклическую пробу. Последняя, скорее всего, также будет отрицательной, что свидетельствует о маточном факторе данной аменореи в связи с развитием спаечного процесса после выскабливания полости матки. В этом случае пациентку следует отправить на гистероскопию.

Для заметок

Для заметок

В. А. Михайлокова

РЕГУЛЯЦИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА. АМЕНОРЕИ

Учебно-методическое пособие

Редактор: *А. С. Кузьмина*
Технический редактор: *Т. Н. Ефимова*

Подписано в печать 15.12.2021 г. Формат бумаги 60×84 ¹/₁₆.
Бумага офсетная. Гарнитура Newton.
Уч.-изд. л. 1,96. Усл. печ. л. 3,25.
Тираж 80 экз. Заказ № 330.

Санкт-Петербург, Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в типографии СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41