

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

АМЕНОРЕИ

Минск, БелМАПО
2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

АМЕНОРЕИ

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2023

УДК 618.176(075.9)

ББК 57.15я73

А 61

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 9 от 29.12.2021

Авторы:

Якутовская С.Л., доцент кафедры репродуктивного здоровья и медицинской генетики БелМАПО, к.м.н.

Андреева Н.Л., доцент кафедры репродуктивного здоровья и медицинской генетики БелМАПО, к.м.н.

Михалевич С.И., профессор кафедры репродуктивного здоровья и медицинской генетики БелМАПО, д.м.н.

Мавричева Л.А., заместитель главного врача по медицинской части
УЗ «Городская гинекологическая больница», к.м.н.

Рецензенты:

Курлович И.В., заместитель директора ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», кандидат медицинских наук

Кафедра акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

А 61 **Аменореи** : учеб.-метод. пособие / С.Л. Якутовская [и др.]. –
Минск : БелМАПО, 2023. – 38 с.

ISBN 978-985-584-897-5

В учебно-методическом пособии отражены современные данные об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и методах лечения различных форм аменорей. Сформулированы показания к медикаментозному, хирургическому и лучевому лечению с учетом формы аменореи.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательной программы переподготовки по специальности «Акушерство и гинекология», повышения квалификации врачей-акушеров-гинекологов, врачей-эндокринологов, врачей общей практики.

УДК 618.176(075.9)

ББК 57.15я73

ISBN 978-985-584-897-5

© Якутовская С.Л. [и др.], 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
КЛАССИФИКАЦИИ АМЕНОРЕЙ.....	5
ОБСЛЕДОВАНИЕ.....	7
АМЕНОРЕИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯМИ НА УРОВНЕ ГИПОТАЛАМУСА.....	9
АМЕНОРЕИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯМИ НА УРОВНЕ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА.....	13
АМЕНОРЕИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯМИ НА УРОВНЕ ЯИЧНИКОВ.....	18
МАТОЧНЫЕ ФОРМЫ АМЕНОРЕИ.....	25
АМЕНОРЕИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯМИ ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ.....	28
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	32
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	33
ПРИЛОЖЕНИЕ 3.....	34
ПРИЛОЖЕНИЕ 4.....	35
ПРИЛОЖЕНИЕ 5.....	36
ПРИЛОЖЕНИЕ 6.....	37

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренокортикотропный гормон
АМГ – антимюллеров гормон
ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон
ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат
Е2 – эстрадиол
ЗГТ – заместительная гормональная терапия
ИСА – индекс свободных андрогенов
ИМТ – индекс массы тела
К – кортизол
ГК – глюкокортикоиды
КГК – комбинированные гормональные контрацептивы
КЦ – кломифен цитрат
ЛГ – лютеинизирующий гормон
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
МПР – менструальноподобная реакция
МРТ – магнитно-резонансная томография
МЦ – менструальный цикл
П – прогестерон
ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников
ПРЛ – пролактин
СК – синдром Кушинга
СПКЯ – синдром поликистозных яичников
СТГ – соматотропный гормон
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФГА – функциональная гипоталамическая аменорея
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ – хорионический человеческий гонадотропин

ВВЕДЕНИЕ

Аменорея – это постоянное или временное отсутствие менструаций в течение 3-6 месяцев и более. Частота аменореи в популяции составляет 3-4%, в структуре нарушений менструального цикла – 10-15%.

Олигоменорея – нарушение менструального цикла, при котором его длительность составляет более 35 дней или частоту менструаций менее 9 в год.

FIGO принято, что длительность нормального цикла не должна превышать 38 дней, так как данному требованию соответствуют параметры цикла 95% здоровых женщин.

Изменение ритма менструаций или их отсутствие без физиологических причин, как правило, является признаком какого-либо заболевания: гинекологического, эндокринологического, соматического или неврологического.

У женщин с аменореей повышен риск бесплодия, невынашивания беременности, остеопороза и переломов, сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений.

КЛАССИФИКАЦИИ АМЕНОРЕЙ

Классификация МКБ 10:

N91. Отсутствие менструаций; скудные и редкие менструации;

N91.0 Первичная аменорея;

N91.1 Вторичная аменорея;

N91.2 Аменорея неуточненная;

N91.3 Первичная олигоменорея;

N91.4 Вторичная олигоменорея;

N91.5 Олигоменорея неуточненная.

В клинической практике используют несколько классификаций аменореи.

Выделяют первичную и вторичную, а также физиологическую и патологическую формы.

Первичная аменорея – отсутствие менструаций в 15 лет (при условии развития вторичных половых признаков) или через 3 года после телархе, а также отсутствие развития вторичных половых признаков и менструаций к возрасту 13 лет. Частота первичной аменореи в популяции не превышает 0,1%.

Вторичная аменорея – отсутствие менструаций в течение 6 месяцев при ранее нерегулярном менструальном цикле, отсутствие менструаций в течение 3 месяцев при ранее регулярном менструальном цикле.

Классификация ВОЗ:

I – недостаточная продукция эстрогенов при нормальных или пониженных уровнях ФСГ, нормальных уровнях пролактина, отсутствии поражений гипоталамо-гипофизарной области (ФГА, гипогонадотропный гипогонадизм);

II – нет очевидного снижения продукции эстрогенов, нормальные уровни ФСГ и пролактина (СПКЯ, ВДКН);

III – повышение уровня ФСГ указывающее, на недостаточность яичников (ПНЯ, дисгенезия гонад).

Возможные причины аменореи:

- Врожденные мальформации головного мозга:
 - септооптическая дисплазия;
 - голопрозэнцефалия;
 - энцефалоцеле.
- Конституциональная задержка полового развития.
- Генетические мутации:
 - врожденный дефицит гипоталамических или гипофизарных факторов транскрипции (дефицит гонадотропинов);
 - моногенные мутации (гипогонадотропный гипогонадизм).
- Гиперпролактинемия.
- Повреждение гипофиза или его стебля:
 - опухоли и кисты (опухоль гипоталамуса или гипофиза (гормонсекретирующая) краниофарингиома, киста кармана Ратке и др.);
 - инфильтративные расстройства (герминома, аутоиммунный гипофизит, саркоидоз, гемохроматоз, туберкулез, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, IgG4-связанный гипофизит);
 - облучение;
 - инфаркт (кровоизлияние в ранее существующие опухоли гипофиза или вследствие послеродового кровотечения (синдром Шихана));
 - хирургическое вмешательство;
 - травма.
- Другие причины:
 - расстройства пищевого поведения;
 - соревновательные виды спорта;

- хроническое заболевание;
- нарушения настроения;
- стресс или психическое заболевание;
- употребление наркотиков.
- Патология щитовидной железы:
 - гипо- или гипертиреоз.
- Патология надпочечников:
 - врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) (некоторые типы);
 - синдром Кушинга;
 - болезнь Аддисона (недостаточность надпочечников);
 - опухоль (андроген-секретирующая).
- Патология яичников:
 - связанная с высокими уровнями гонадотропинов (агенезия/дисгенезия гонад; преждевременная овариальная недостаточность; аутоиммунный оофорит; облучение или хирургическое вмешательство);
 - не связанная с высоким уровнем гонадотропинов (синдром поликистоза яичников (СПКЯ); опухоль (эстроген- или андроген-секретирующая).
- Патология матки (эугонадизм):
 - аномалии мюллерова протока;
 - синдром Ашермана;
 - беременность;
 - инфекции (туберкулезный эндометрит);
 - агенезия матки или шейки матки;
 - патология влагалища (эугонадизм).

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Анамнез – возраст менархе, наличие вторичных половых признаков характер питания, нарушения пищевого поведения, степень физической активности (наличие интенсивных тренировок), жизненная позиция (перфекционизм и высокая потребность в социальном одобрении, амбиции), колебания массы тела, характер сна, наличие стрессовых факторов, изменения настроения, особенности менструального цикла, склонность к переломам, злоупотребление психоактивными веществами, длительный прием гормональных контрацептивов, наличие в анамнезе тяжелой или постоянной головной боли, персистирующая рвота (не

самоиндуцированная), изменение зрения, жажда или учащенное мочеиспускание не связанные с другими причинами, очаговые неврологические симптомы.

Физикальное обследование – визуальный осмотр наружных половых органов, молочных желез для оценки развития вторичных половых признаков.

Лабораторное обследование:

1. определение *β -хорионического гонадотропина* человека для исключения беременности;

2. оценка уровня *фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеонизирующего гормона (ЛГ), пролактина и тиреотропного гормона (ТТГ)*;

3. при нормогонадотропной аменорее – определение *уровней общего тестостерона, ПССГ (для расчета индекса свободных андрогенов), ДГЭА-С и 17-гидроксипрогестерона* для исключения аменореи, обусловленной гиперандрогенией (если концентрация 17-гидроксипрогестерона превышает 6 нмоль/л может потребоваться проведение анализа на мутацию гена CYP-21 при невозможности проведения функциональной пробы с АКТГ);

4. определение уровня *АМГ* с целью оценки овариального резерва всем пациенткам с аменорей;

5. пациенткам с гипергонадотропной формой аменореи или с отсутствием матки проводится *цитогенетическое исследование (кариотип)* для диагностики хромосомных аномалий.

Инструментальное обследование:

1. УЗИ органов малого таза. При подозрении на порок развития матки и придатков в неясных ситуациях – *МРТ органов малого таза.*

2. МРТ головного мозга (область гипофиза с контрастированием) рекомендуется пациенткам с аменорей в сочетании с:

- анамнезом тяжелой или постоянной головной боли;
- персистирующей рвотой (не самоиндуцированной);
- изменением зрения, жаждой или учащенным мочеиспусканием, не связанными с другими причинами;
- очаговыми неврологическими симптомами;
- **клиническими признаками и/или результатами лабораторных исследований, которые свидетельствуют о дефиците или избытке гормонов гипофиза.**

По мнению В.Е. Раздзинского (2019) *МРТ с контрастированием области гипоталамуса и гипофиза* показано всем пациенткам с гипогонадотропным гипогонадизмом, так как у таких больных первичная аменорея может быть единственным симптомом *опухоли головного мозга* (например, краниофарингиомы).

3. Определение исходной минеральной плотности костей посредством *рентгеноденситометрии* желателно у женщин с аменореей в течение ≥ 6 мес.

4. При исключении беременности пациенткам с аменореей для оценки степени выраженности гипозестрогении и исключения маточной формы аменореи проводится проба с прогестагенами (10-дневный прием микронизированного прогестерона (МНН – прогестерон) 400 мг/сут или дидрогестерона 20 мг/сут в течение 10 дней). Появление менструальноподобной реакции (МПР) (положительная проба) позволяет исключить маточную форму аменореи и низкую эстрогенную насыщенность.

Пробу *с гестагенами* проводят после УЗИ органов малого таза.

При отсутствии МПР (отрицательная проба с гестагенами) назначаются прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания или для последовательного приема) для исключения маточной формы аменореи.

АМЕНОРЕИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯМИ НА УРОВНЕ ГИПОТАЛАМУСА

Первичная гипоталамическая аменорея

Синдром Каллмана (СК), характеризуется первичным гипогонадотропным гипогонадизмом, отсутствием развития вторичных половых признаков, аменореей в сочетании с anosmией. СК, является результатом нарушения миграции ГнРГ-нейронов из назальной плакоды (места их закладки) в гипоталамус (место их функционирования).

Вторичная гипоталамическая аменорея (функциональная гипоталамическая аменорея – ФГА)

Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) – это хроническое расстройство, которое проявляется в форме ановуляции и/или аменореи, не обусловленной какой-либо органической патологией.

ФГА обнаруживают примерно в 20-35% случаев вторичной аменореи и всего в 3% случаев первичной.

Диагностическое обследование в отношении ФГА может быть рекомендовано подросткам и женщинам, у которых длительность менструального цикла >45 дней и/или аменорея наблюдается в течение ≥ 3 месяцев.

Причины ФГА

Чаще всего к развитию ФГА приводят:

– расстройства пищевого поведения (неудовлетворительное питание, голод, анорексия), сопровождающиеся снижением массы тела;

Реакция организма на похудание индивидуальна, и даже небольшая потеря массы тела (на 3-10%) может привести к началу заболевания. Известно, что первая менструация наступает при количестве жировой ткани – 17% от массы тела, регулярный менструальный цикл устанавливается – при 22%. Быстрая потеря 10-15% жировой массы, как правило, приводит к резкому прекращению менструации.

- психоэмоциональное напряжение, психологический стресс;
- интенсивные физические нагрузки (более 5 часов в неделю);
- умственное переутомление.

Другие причины ФГА – антенатально-повреждающие факторы – ВУИ, гипоксия, ЗВУР, родовое повреждение, хроническая интоксикация: явная и скрытая (курение, наркомания), длительная лекарственная терапия (прием препаратов, истощающих запасы дофамина в ЦНС (резерпин, опиоиды, ингибиторы моноаминоксидазы) и, влияющих на секрецию и обмен дофамина (галоперидол, метоклопрамид).

ФГА, вызванная приемом лекарственных средств, таких как агонисты ГнРГ (золадекс, люкрин-депо и др.), производных андрогенов (даназол), длительным приемом КГК, пролонгированных гестагенов (депо-провера), т.е. препаратов, механизм действия которых состоит в торможении секреции гонадотропинов, как правило развивается у астеничных женщин, имеющих преморбидный фон: позднее менархе, олигоменорея и др.

Для пациенток с ФГА характерны:

- низкий или в нижнем диапазоне нормальных значений уровень ЛГ;
- концентрация ФСГ в пределах нормы (обычно выше, чем концентрации ЛГ);
- $E_2 < 50$ пг/мл и прогестерон < 1 нг/мл;
- сохраняется резкое повышение уровней гонадотропинов в ответ на стимуляцию ГнРГ (двух- или трехкратный рост уровней ЛГ и ФСГ по сравнению с исходными значениями).

Для женщин, у которых концентрация E_2 постоянно <0 пг/мл, ответ на ГнРГ является единственным признаком, на основании которого можно дифференцировать ФГА от гипогонадотропного гипогонадизма.

Концентрации ТТГ, свободного Т₄, тестостерона, пролактина остаются в чаще всего в нижнем диапазоне нормы.

Очень низкие и часто не поддающиеся определению уровни ЛГ и ФСГ чаще свидетельствуют об органической гипоталамической аменорее вследствие генетических мутаций, влияющих на онтогенез и функцию ГнРГ, центральных причин (например, опухоли гипофиза, гипоталамуса или других отделов головного мозга, а также инфильтративных поражений).

Таким образом, при отсутствии признаков гиперандрогении определение концентрации ФСГ, ЛГ, пролактина, ТТГ и свободного Т₄, как правило, обеспечивает достаточную информацию для исключения органических причин аменореи или нерегулярных менструальных циклов, в т. ч. овариальной недостаточности, гиперпролактинемии и дисфункции щитовидной железы (первичных).

Лечение:

1. Пациенткам с первичным гипогонадотропным гипогонадизмом (в том числе синдромом Каллмана) рекомендуется заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстрадиолом в сочетании с прогестагенами в циклическом режиме.

2. Наличие у пациентки с ФГА тяжелой брадикардии, гипотонии, нарушения кровообращения, ортостаза и/или нарушения электролитного баланса может потребовать стационарного лечения.

3. Коррекции (набора) массы тела – высококалорийная диета, витамины группы В или поливитамины, снижение интенсивности физической нагрузки. Консультация диетолога – разработка индивидуального плана питания.

4. Пациенткам с ФГА и коморбидными психическими состояниями (расстройства приема пищи, депрессивные, тревожные и биполярные расстройства) рекомендована консультация психотерапевта, психиатра.

При нормализации массы тела у 80% больных восстанавливается менструальный цикл, улучшается общее состояние, нормализуются показатели гормонов крови.

При отсутствии в течение 6 месяцев эффекта от мероприятий, направленных на коррекцию психопатологических расстройств и пищевого поведения женщинам с ФГА назначается ЗГТ:

– циклическая гормональная терапия с эстрадиолом и прогестагенами (эстрадиол – 2 мг/дидрогестерона – 10 мг в течение 3-6 месяцев.

– пероральные формы эстрадиола (эстрадиола валерат 1-2 мг/сут) или трансдермальные формы эстрадиола (эстрадиол гель 2 мг/сут или пластырь с эстрадиолом 50-100 мкг/сут) в сочетании с микронизированным прогестероном – 200 мг/сут или дидрогестероном 10-20 мг/сут на срок 14 дней с 14 дня цикла для профилактики гиперпластических процессов эндометрия.

Не рекомендуется применение комбинированных гормональных контрацептивов с целью восстановления менструального цикла или улучшения МПКТ у пациенток с ФГА, так как эти препараты усугубляют торможение гонадотропной секреции и подавляют функцию яичников даже у женщин, которые ранее имели нормальный МЦ.

5. У женщин с ФГА, планирующих беременность рекомендуется:

– лечение кломифена цитратом 50-100 мг с 5-9 или с 3-7 дня без условного менструального цикла у женщин с достаточным уровнем эндогенного эстрадиола – 3-4 цикла;

– пульсирующий режим применения ГнРГ в качестве первой линии терапии, затем терапия гонадотропинами и индукция овуляции в период неприменения ГнРГ;

– терапия гонадотропинами.

В случае вторичной аменореей, наступившей после отмены агонистов ГнРГ, производных андрогенов, длительного приема КГК, пролонгированных гестагенов, менструальный цикл обычно восстанавливается без лечения в течение 3 мес.

При отсутствии менструации в течение указанного срока назначаются гестагены (дидрогестерон – 20 мг в день, микронизированный прогестерон 200 мг в день) на 10 дней, после отмены которых, наступает МПР.

АМЕНОРЕИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯМИ НА УРОВНЕ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шихана)

Синдром Шихана (послеродовой гипопитуитаризм) – редкая эндокринная патология в виде послеродового пангипопитуитаризма, обычно возникающего в результате ишемического некроза гипофиза вследствие тяжелого послеродового кровотечения, а также септических послеродовых или послеабортных осложнений и проявляющегося различной степенью гипофизарной недостаточности.

Классификация:

В зависимости от недостаточности тропных гормонов гипофиза:

- глобальная форма – с клиническими проявлениями недостаточности ТТГ, гонадолиберинов, АКТГ;
- частичная форма – с недостаточностью гонадотропной, тиреотропной, адренокортикотропной функций;
- комбинированная недостаточность гонадотропной и тиреотропной, тиреотропной и адренокортикотропной функций.

В зависимости от степени выраженности симптомов:

легкая форма – слабость, утомляемость, тенденция к гипотензии, выраженных гормональных нарушений не отмечается;

форма средней тяжести – олигоменорея и ановуляторное бесплодие (гипогонадизм), пастозность, сухость кожи, утомляемость, гипотензия (симптомы гипотиреоза);

тяжелая форма – развивается клиника пангипопитуитаризма:

1. выраженный гипотиреоз (микседема, сонливость, отеки, облысение, снижение памяти);
2. гипокортицизм (гипотензия, адинамия, слабость, пигментация кожи);
3. гипогонадизм (амеорея, бесплодие);
4. агалактия (отсутствия образования молока вследствие снижения пролактина);
5. анемия.

Диагностика заболевания затруднена, так как имеется множество неспецифических, не связанных друг с другом симптомов.

Первый и основной признак синдрома Шихана – отсутствие нагрубания молочных желёз и агалактия после родов.

Гормональный статус: постоянно снижен уровень : ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, Е2, П, Т, К, ПРЛ, Т3, Т4.

Для диагностики недостаточности каждого тропного гормона аденогипофиза используют стимуляционные пробы.

Для выявления недостаточности АКТГ проводится исследование содержания кортизола с применением стимуляционных проб (с гипогликемией, вызванной введением инсулина, метирапоном, тетракозактидом).

(МРТ) головного мозга – на ранних стадиях гипофиз расширен, с течением времени железа атрофируется, и развивается «пустое турецкое седло», то есть отсутствие гипофиза в гипофизарной костной ямке у основания мозга.

Лечение. С учетом уровня периферических гормонов и тяжести симптомов заболевания назначают заместительную гормональную терапию глюкокортикоидами, тироксином. При аменорее – применяется заместительная гормональная терапия в циклическом режиме (эстрадиол – 2 мг/дидрогестерона – 10 мг).

Аденомы гипофиза

Аденомы гипофиза - это разнородная группа опухолей, исходящих из передней доли гипофиза – аденогипофиза, вырабатывающего различные тропные гормоны, регулирующие деятельность периферических эндокринных желез.

Классификация:

Гормональноактивные;

Гормональнонеактивные (нефункционирующие).

Гормональноактивные:

- пролактиномы (пролактин-секретирующие, ПРЛ);
- соматотропиномы (соматотропин-продуцирующие, СТГ);
- тиреотропиномы (тиреотропин-продуцирующие, ТТГ);
- аденокортикотропиномы (аденокортикотропин-продуцирующие, АКТГ);
- гонадотропиномы (гонадотропин–продуцирующие);
- нуль-клеточные: плюригормональные и аденокарциномы.

По размеру:

- микроаденомы (менее 10 мм в любом измерении);
- макроаденомы (более 10 мм в одном из измерений) гипофиза.

По наличию признаков гипопитуитаризма:

- без гипопитуитаризма;
- с парциальным гипопитуитаризмом;
- пангипопитуитаризмом.

Диагностика: общее физикальное обследование, консультация невролога, офтальмолога, отоларинголога, эндокринолога, нейрохирурга; МРТ/КТ головы с контрастным усилением, общие клинические исследования: ОАК, ОАМ, биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АлАТ, АсАТ, электролиты – натрий, калий, магний, хлор), коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, МНО, фибриноген); определение уровня гормонов в сыворотке крови: пролактин (ПРЛ), соматотропин (СТГ), аденокортикотропин (АКТГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона (ТТГ), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), свободного Т4, кортизола, тироксина, тестостерона, эстрадиола.

Лечение аденом гипофиза – медикаментозные, хирургические и радиотерапевтические методы.

Хирургическое лечение аденом гипофиза – эндоскопическое **транссфеноидальное удаление опухоли.**

Абсолютные показания (вне зависимости от гормональной активности опухоли):

- снижение остроты зрения и сужение его полей, обусловленные сдавлением опухолью зрительного перекреста и зрительных нервов;
- нарушение функции глазодвигательных нервов в связи со сдавлением их опухолью;
- нарушения ликворооттока, гидроцефалия и внутричерепная гипертензия, обусловленные внедрением опухоли в III желудочек;
- кровоизлияние в опухоль.

Показания и для хирургического лечения гормонально неактивных аденом гипофиза:

- все кортикотропиномы;
- соматотропиномы – при наличии акромегалии;
- макроаденомы (более 10 мм в одном из измерений) гипофиза.

Показания и для хирургического лечения гормональноактивных аденом гипофиза:

- все кортикотропиномы;
- соматотропиномы – при наличии акромегалии;
- пролактиномы – при отсутствии эффекта от терапии агонистами дофамина, или непереносимости медикаментозной терапии;

– гонадотропиномы – доказанная гиперсекреция гонадотропных гормонов, клинически приводящая к бесплодию (при желательной беременности);

– тиреотропиномы – прогрессирующий тиреотоксикоз при отсутствии эффекта от консервативного лечения.

Медикаментозная терапия направлена на коррекцию питуитарных функций, и имеет заместительную цель.

Гиперпролактинемия

Гиперпролактинемия – стойкое повышенное содержание пролактина в сыворотке крови.

Синдром гиперпролактинемии – *симптомокомплекс, возникающий на фоне высокого уровня пролактина в крови, для которого характерно нарушение функции репродуктивной системы.*

– в 60% случаев гиперпролактинемия обусловлена лактотрофными аденомами – пролактиномами;

– может развиваться вследствие stalk-эффекта при наличии гормонально-неактивного опухолевого образования селлярной области;

– может быть вызвана сопутствующей патологией (надпочечниковая недостаточность (в т.ч. ВДКН), гипотиреоз, эндометриоз, повреждения IV-VI пар межреберных нервов, фиброзно-кистозная мастопатия и др.) или нарушением гипоталамо-гипофизарных дофаминергических взаимоотношений под влиянием фармакологических препаратов;

– идиопатическая гиперпролактинемия (при отсутствии патологии). Повышение уровня пролактина при отсутствии клинических проявлений может быть обусловлено феноменом макропролактинемии. В этом случае в крови преобладают не мономерные фракции пролактина, а димеры, обладающие большим молекулярным весом, но не обладающие биологическими эффектами.

Рекомендуется исключение феномена макропролактинемии у пациенток с асимптоматической гиперпролактинемией.

В случае если ранее оценка уровня пролактина не проводилась, рекомендуется двукратное лабораторное исследование.

Лечение. В качестве первой линии у пациенток с гиперпролактинемией опухолевого генеза рекомендуется применение медикаментозного лечения агонистами дофамина.

1) Каберголин – эрголиновый селективный агонист D2 дофаминовых рецепторов.

Начальная доза – 0,25-0,5 мг в неделю с последующим увеличением дозы до нормализации уровня пролактина. Как правило, средняя доза составляет 1 мг в неделю, в случаях резистентных пролактином может достигать 3-4,5 мг в неделю. Максимальная доза препарата – 4,5 мг в неделю.

2) Бромокриптин – эрголиновый неселективный агонист дофаминовых рецепторов.

Начальная дозировка – 0,625-1,25 мг в сутки, средняя терапевтическая доза – 2,5-7,5 мг в сутки. Максимальная доза – 30 мг в сутки.

Снижение дозы препарата: не ранее, чем через 2 года непрерывного лечения при соблюдении обязательных условий:

- стойкая нормализация уровня пролактина, сохраняющаяся при постепенном уменьшении дозы препарата;
- отсутствие опухоли по данным МРТ головного мозга.

В случае неопухолевой гиперпролактинемии, проводится лечение заболевания, вызывающего повышение уровня пролактина, а при сохранении стойкой гиперпролактинемии – терапия агонистами дофамина.

Оперативное лечение рекомендуется пациенткам с непереносимостью лекарственных препаратов, резистентностью к консервативной терапии или при наличии абсолютных показаний.

Болезнь Иценко-Кушинга

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией АКТГ опухолью гипофиза, что приводит, к повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма.

Клинические симптомы (наиболее типичные):

- центральное ожирение (с отложением жировой клетчатки на туловище – животе, груди, спине – «климактерический горбик» в проекции VII шейного позвонка и на лице – «лунообразное» лицо);
- уменьшение верхних и нижних конечностей в объёме из-за атрофии мышечной и жировой ткани;
- «матронизм» (яркий румянец цианотического оттенка в совокупности с округлившимися чертами лица);
- скошенные ягодицы (вследствие атрофии мышц);
- широкие, багрово-фиолетовые стрии на животе, внутренней поверхности бедер и плеч, на молочных железах, множественные подкожные кровоизлияния, возникающие даже при незначительных травмах.

Лабораторные исследования:

- определение содержания свободного кортизола в суточной моче;

– определение уровня кортизола в крови и слюне в ночное время (23:00-24:00);

– малая дексаметазоновая проба.

Малая дексаметазоновая проба: первый день – в 8.00 забор крови для определения исходного уровня кортизола; в 23.00 прием внутрь 1 мг дексаметазона.

На следующий день – в 8.00 повторный забор крови для определения уровня кортизола.

У здоровых людей назначение дексаметазона приводит к подавлению секреции кортизола более чем в 2 раза или снижению его до уровня менее 80 нмоль/л.

Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортицизма:

– определение уровня АКТГ в сыворотке крови в утренние и ночные часы (ритм секреции АКТГ);

– большая дексаметазоновая проба.

Большая дексаметазоновая проба

Ночной тест. В первый день в 8.00 – забор крови для определения исходного уровня кортизола; в 24 часа – примем 8 мг дексаметазона внутрь.

На второй день в 8.00 – повторный забор крови для определения уровня кортизола.

При БИК уровень кортизола снижается на 50% от исходного. При синдроме эктопической продукции АКТГ снижение уровня кортизола более чем на 50% наблюдается редко. При надпочечниковой форме снижения кортизола нет.

Методом выбора лечения БИК считается селективная аденомэктомия.

Патогенетическая терапия – применение аналогов соматостатина (октреотид, ланреотид, пасиреотид) показана:

– при подготовке к оперативному лечению;

– после проведения лучевой терапии до реализации ее эффекта;

– после не удачного оперативного лечения.

АМЕНОРЕИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯМИ НА УРОВНЕ ЯИЧНИКОВ

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – клинический синдром, основным проявлением которого является прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет, характеризующийся нарушением

менструальной функции (олиго-/аменорея), повышением уровня гонадотропинов и снижением концентрации эстрадиола.

Согласно рекомендациям ESHRE (2016), диагностическими критериями ПНЯ являются:

- олигоменорея или отсутствие менструаций в течение 4-х месяцев;
- уровень ФСГ более 25 МЕ/мл в 2-х исследованиях с интервалом не менее 4 недель.

Причины преждевременной недостаточности яичников:

Первичная:

- Генетические;
- Хромосомные нарушения премутации гена FMR1 другие гены-«кандидаты»;
- Дефицит ферментов;
- Аутоиммунные заболевания.

Вторичная:

- Химиотерапия и лучевая терапия;
- Двусторонняя овариэктомия или хирургическая менопауза;
- Гистерэктомия без овариэктомии/эмболизация маточной артерии;
- Инфекции.

Гормональный статус:

ФСГ – ≥ 25 МЕ/мл в двух исследованиях с интервалом не менее 4-х недель;

Е2 – снижен;

АМГ, ингибин В – снижены в большинстве случаев, кроме аутоиммунных форм и резистентности к ФСГ/ЛГ и являются более ранними маркерами, чем ФСГ.

Подсчет антральных фолликулов – снижение количества или афолликулярные яичники, кроме аутоиммунных форм и резистентности к ФСГ/ЛГ.

Клинические проявления ПНЯ как в репродуктивной сфере, так за ее пределами связаны преимущественно с дефицитом эстрогенов.

Основой лечения является заместительная гормональная терапия с применением эстрогенов, прогестерона и, возможно, тестостерона, которая должна продолжаться, как минимум, до среднего возраста естественной менопаузы.

Синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как генетическими, так и эпигенетическими факторами.

Основные критерии СПКЯ: олигоановуляция, гиперандрогенемия (клиническая или биохимическая), поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

Согласно ASRM/ESHRE (2003), International PCOS Network (2018) наличие любых 2-х из 3-х основных критериев определяет наличие определённого вида (фенотипа) СПКЯ.

Женщинам с подозрением на СПКЯ рекомендуется исследование уровня свободного тестостерона в крови расчетным методом, используя индекс свободных андрогенов, или биодоступный тестостерон (ИСА у женщин репродуктивного периода – 0,8-11%). При интерпретации показателей тестостерона необходимо руководствоваться референсными интервалами, используемыми лабораторией.

У каждой пациентки с СПКЯ в обязательном порядке при первичном обследовании оценивается гликемический статус (уровень глюкозы, пероральный глюкозотолерантный тест, гликированный гемоглобин).

Для диагностики нарушений углеводного обмена используются методы непрямой оценки ИР с помощью индексов *Homeostasis model assessment (НОМА)*.

Ультрасонографические критерии поликистозных яичников:

– при использовании трансвагинальных датчиков с 8 МГц – наличие ≥ 20 фолликулов диаметром 2-9 мм в любом яичнике и/или увеличение объема любого яичника ≥ 10 см³ (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов);

– при использовании трансвагинальных датчиков с меньшими разрешающими характеристиками или при трансабдоминальном исследовании – увеличение объема любого яичника ≥ 10 см³ (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов).

Цели лечения (см. Приложение): устранение проявлений андрогензависимой дерматопатии, нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений, регуляция менструального цикла для профилактики гиперплазии эндометрия, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности, предупреждение поздних осложнений СПКЯ.

1. Модификация образа жизни – физические упражнения и рациональное сбалансированное питание, для достижения и поддержания нормальной массы тела.
2. Комбинированные гормональные контрацептивы у пациенток с СПКЯ с нарушениями менструального цикла и клиническими проявлениями гиперандрогении (гирсутизм и акне) используются в качестве терапии первой линии.
3. Применяется сочетание комбинированных гормональных контрацептивов и антиандрогенов при лечении гирсутизма, если через 6 месяцев или более КГК и косметическая терапия не смогли значительно улучшить симптомы.
4. Использование антиандрогенов при гирсутизме в качестве монотерапии допустимо только при наличии противопоказаний к применению КГК или их непереносимости (ципротерон (50-100 мг в сутки в циклическом или спиронолактон от 50 до 200 мг в сутки), финастерид (2,5-5 мг в сутки), флутамид (250-500 мг в сутки)).
5. При назначении антиандрогенов необходима надежная контрацепция.
6. Метформин в дозе 500-1500 мг используется в качестве 2-й линии терапии у пациенток с СПКЯ и нерегулярными менструациями при наличии противопоказаний к использованию КГК или их непереносимости, а также для коррекции метаболических нарушений в комбинации с КГК в качестве терапии первой линии.
7. Для лечения ановуляторного бесплодия у пациенток с СПКЯ рекомендуется использовать кломифен в дозе 50-100 мг. Возможно применение для лечения ановуляторного бесплодия нестероидного ингибитора ароматазы – летрозолола. Стимуляция овуляции летрозолом проводится в дозе 2,5 мг в сутки с 3 по 7 или с 5 по 9 дни менструального цикла.
8. Гонадотропины могут использоваться как самостоятельно, так и в сочетании с метформином в лечении женщин с СПКЯ, ановуляторным бесплодием, резистентностью к КЦ при отсутствии других факторов бесплодия. Длительность использования гонадотропинов не должна превышать 6 циклов.

Синдром Шерешевского-Тернера

Почти половина случаев первичных аменорей обусловлена дисгенезией гонад – нарушение дифференцировки половых желез.

Наиболее частой причиной нарушения половой дифференцировки является синдром Шерешевского – Тернера (СШТ), обусловленный, полной или частичной X-моносомией.

Хромосомные аномалии проявляются в виде отсутствия одной из двух хромосом X: делеции части одной хромосомы X или транслокации в пределах одной хромосомы X, также возможны различные мозаичные варианты, когда хромосомный набор частично сохранен.

В ряде случаев возможно полное или частичное присутствие Y хромосомы – вариант 45X/46XY, который клинически проявляется вирилизацией. При данном варианте отмечается *смешанная дисгенезия гонад*.

Пациентки с *чистой формой дисгенезии гонад* имеют женский фенотип при нормальном или более высоком росте, выраженный половой инфантилизм без соматических аномалий. Кариотип 46-XX или 46-XY (синдром Свайера).

Клинические признаки синдрома Шерешевского–Тернера:

- Низкий рост;
- Широко расположенные соски;
- Бочкообразная грудная клетка;
- Укорочение шеи;
- Низкий рост волос на шее;
- Высокое готическое небо;
- Крыловидные складки кожи в области шеи;
- Деформация ушных раковин;
- Укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, аплазия фаланг;
- Деформация локтевых суставов;
- Множественные пигментные родинки;
- Лимфостаз;
- Пороки сердца и крупных сосудов, повышенное артериальное давление (коарктация аорты, удлинение дуги аорты, расширение аорты, двустворчатый клапан аорты);
- Седловидная форма почек и удвоение мочеточников;
- Первичная аменорея (гипергонадотропный гипогонадизм), обусловленная первичной недостаточность яичников;
- Следует отметить, что варианты кариотипа сильно влияют на фенотип женщин с этим синдромом.

Лечение:

Основными задачами лечения больных с СШТ в детском и подростковом возрасте являются:

- увеличение конечного роста;
- формирование вторичных половых признаков и установление регулярного менструального цикла;
- коррекция пороков развития, лечение сопутствующих заболеваний;
- профилактика остеопороза.

Ведение пациенток с СШТ в детском и подростковом возрасте:

- Антропометрия, контроль массы тела.
- Контроль скорости роста, определение костного возраста (на фоне терапии).
- Ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства.
- Ультразвуковое исследование малого таза: в 12 лет перед началом эстрогенотерапии.
- Контроль артериального давления на руках и ногах, эхокардиография.
- Контроль сахара крови, стандартный глюкозотолерантный тест.
- Контроль за уровнем Т4, ТТГ – в 30% случаев имеет место гипотиреоз.
- Определение ЛГ, ФСГ (как правило, повышены): в 12 лет перед началом эстрогенотерапии (возможен спонтанный пубертат). При нормальных показателях ЛГ и ФСГ – ультразвуковое исследование матки и яичников.
- Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови (креатинин, трансаминазы, электролиты, щелочная фосфатаза).
- Консультация отоларинголога с определением остроты слуха, наблюдение кардиолога, нефролога, ортодонта, ортопеда, психолога и других врачей-специалистов, коррекция внешних аномалий развития по показаниям, профилактика и лечение ожирения.

Целью заместительной терапии эстрогенами является максимально полная имитация нормального полового развития. До 20% пациенток с СШТ имеют спонтанный менструальный цикл, однако у большинства из них уже через несколько лет развивается преждевременная недостаточность яичников.

Заместительная гормональная терапия у пациенток с СШТ, принимающих гормон роста по поводу низкорослости, начинается в 12 лет, у

пациенток, не принимавших этот гормон – в 14 лет. Стартовые дозы составляют 1/10 (0,2 мг) или 1/8 (0,25 мг) от взрослой дозы (2 мг) эстрадиола, с постепенным увеличением дозы в течение 2 лет. Затем начинается прием доз, эквивалентных дозам у молодых женщин (2 мг эстрадиола в сутки, 0,1 мг трансдермального эстрадиола в сутки) Для нормального развития матки и молочных желез считается целесообразным подключение прогестерона не ранее чем через 2 года от начала эстрогенотерапии или до начала достижения менструаций. К 15-17 годам назначается ЗГТ с применением лекарственных препаратов в дозах для взрослых. Гормональная заместительная терапия проводится до возраста наступления естественной менопаузы.

В настоящее время методы экстракорпорального оплодотворения позволяют женщинам с этим синдромом вынашивать и рожать детей.

Пациенткам со смешанной формой дисгенезии гонад и синдромом Свайера (при наличии в кариотипе Y-хромосомы или ее участков) показана двусторонняя гонадэктомия в связи с частой малигнизацией гонад с последующей заместительной гормональной терапией.

Синдром тестикулярной феминизации (СТФ)

При синдроме тестикулярной феминизации имеет место мужской набор половых хромосом 46-XY при женском фенотипе. **СТФ** относится к редким формам ложного мужского гермафродитизма с неполноценными (нет сперматогенеза) тестикулами, отсутствием матки и верхней трети влагалища.

Наружные половые органы сформированы по нейтральному, женскому фенотипу: неполноценное укороченное влагалище, заканчивающееся слепо. Гонады – тестикулы (в которых, более чем в 30% случаев, развиваются злокачественные опухоли) – расположены у стенок таза, в паховых каналах или в толще больших половых губ, сперматогенез в гонадах отсутствует.

Лечение – удаление тестикул в возрасте старше 16 лет, после пубертатного скачка роста и развития молочных желез, кольпопоз (формирование искусственного влагалища) из тазовой брюшины при желании пациентки. Далее рекомендована длительная заместительная гормональная терапия эстрогенами (эстрадиола валерат 1-4 мг/сут внутрь или трансдермальные формы эстрадиола в форме геля 1-2 мг/сут, или в виде пластыря 25-100 мкг/сут для профилактики остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний).

МАТОЧНЫЕ ФОРМЫ АМЕНОРЕИ

Гинарезия (отсутствие естественных отверстий в девственной плеве и/или влагалище).

Аплазия матки (синдром Майера-Рокитанского-Кюстнера).

Внутриматочные синехии (синдром Ашермана).

Арезия гимена (девственной плевы) или части влагалища возникает в результате нарушения канализации нижнего отдела уrogenитального синуса в период внутриутробного развития. Это приводит к нарушению оттока менструальной крови из влагалища (ложная аменорея) с формированием гематокольпоса (скопление крови во влагалище), гематометры (скопление крови в полости матки) и гематосальпингсов (скопление крови в маточных трубах).

Клиника: циклические выраженные боли внизу живота в срок предполагаемой менструации.

Диагностика: гинекологическое и ультразвуковое исследование.

Гормональный статус: экскреция гормонов и содержание их в крови в пределах нормы или незначительно снижены.

Лечение хирургическое – рассечение гимена или перегородки влагалища, пластические операции для восстановления частично атрезированного влагалища.

Синдром Майера-Рокитанского-Кюстнера-Хаузера – агенезия матки с частичным или полным отсутствием влагалища и нормальном женском кариотипе 46XX – при этом у девочки не развиваются производные **мюллеровых протоков**.

Фенотип женский (нормальное развитие молочных желез, пропорциональное тело, наружные половые органы развиты по женскому типу). Во всех случаях при агенезии матки и аплазии влагалища, независимо от степени развития рудиментов матки, имеются маточные трубы и яичники нормальных размеров. У 40% пациенток синдром сочетается с пороками мочевыделительной системы: аплазия почки, подковообразная почка, удвоение мочеточников.

Клиника: отсутствие менструации (первичная аменорея), невозможность половой жизни, циклические боли внизу живота.

Диагностика: УЗИ и /или МРТ малого таза.

Гормональный статус: экскреция гормонов и содержание их в крови в пределах нормы или незначительно снижены.

Дифференциальная диагностика: с синдромом тестикулярной феминизации (кариотип 46 XY).

Лечение – кольпопоз из тазовой брюшины (формирование влагалища для восстановления возможности половой жизни).

Репродуктивная функция может быть выполнена с применением ВРТ (суррогатное материнство).

Синдром Ашермана (внутриматочные синехии) – патологическое состояние, характеризующееся образованием спаек и выростов эндометрия с его склерозом и фиброзом. Спайки могут привести к частичному или полному заращению полости матки. При полном заращении полости матки наступает вторичная аменорея.

Наиболее частая причина СА – травматическое повреждение базального слоя эндометрия вследствие хирургического прерывания беременности, использования внутриматочных контрацептивов, диагностических выскабливаний полости матки, оперативных вмешательств (миомэктомия, метропластика, конизация шейки матки, эмболизация миом). Одной из причин внутриматочных спаек является генитальный туберкулез.

Диагностика

УЗИ органов малого таза: внутриматочные синехии при трансвагинальной эхографии выявляются в виде скоплений ткани, пересекающих полость матки и деформирующих стенки матки. Типичная картина при УЗ-исследовании представлена гипоэхогенными зонами с участками нормального эндометрия. Специфичность указанного метода варьирует от 0 до 97%. В последние годы 3D УЗИ стало методом выбора для выявления внутриматочной патологии, так как позволяет получить более четкие панорамные снимки эндометриально-миометриального соотношения.

Гистеросальпингография и соногистеросальпингоскопия являются ключевым методом диагностики внутриматочных синехий, выявляющим дефекты полости матки. Однако в отличие от гистероскопии, они не могут выполняться у женщин с облитерацией цервикального канала или полной облитерацией нижней трети полости матки. Гистеросальпингография используется для определения степени выраженности внутриматочных синехий и их локализации до проведения гистероскопии.

Гистероскопия – «золотой стандарт» диагностики внутриматочных синехий. Внутриматочные сращения определяются при ГС как фиброзные, бессосудистые тяжи различной плотности и протяженности, нередко уменьшающие полость матки и закрывающие маточные углы. Существует

несколько типов внутриматочных синехий: спайки эндометрия с эндометрием, миофиброзные и соединительнотканые спайки.

Магнитно-резонансная томография используется для обнаружения внутриматочных синехий в тяжелых случаях выраженного спаечного процесса и/или облитерации цервикального канала.

Лечение

Цель – малотравматичное устранение внутриматочных сращений с последующим восстановлением менструальной функции и фертильности. **Хирургический адгезиолизис** является на сегодняшний день основным методом, используемым для лечения внутриматочных синехий.

Профилактика рецидивов

Внутриматочные контрацептивы были первой попыткой профилактики рецидивов внутриматочных синехий. Однако, по мнению ряда исследователей, выделение меди усугубляет травму эндометрия и повышает инфекционный риск, подавляющий эффект левоноргестрел-релизинг ВМК на эндометрий ограничивает его использование, Т-образный ВМК не обеспечивает разобщения стенок матки из-за малых размеров.

Внутриматочный баллонный стент – силиконовое устройство треугольной формы, повторяющее форму полости матки; по данным March и соавт. (2011), частота наступления беременности среди 1240 пациенток после его использования составила 61,6%.

Для профилактики рецидива внутриматочных адгезий используется интраоперационное введение противоспаечных гелей на основе – карбоксиметилцеллюлозы и химически модифицированной гиалуроновой кислоты (натрия гиалуронат).

Медикаментозная терапия. Используется гормональная терапия для восстановления эндометрия после гистероскопического адгезиолизиса. Существуют различные варианты терапии и сочетания препаратов (эстрадиол или сочетание эстрадиола и гестагенов). Лечение сводится к восстановлению роста остаточного эндометрия после оперативного вмешательства для предупреждения реформирования синехий и восстановления полости матки. Для достижения этой цели допустимо применение супрафизиологических уровней гормонов. **КГК применять не следует, т.к. они препятствуют пролиферации эндометрия.**

АМЕНОРЕИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯМИ ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Надпочечниковые формы аменореи

Синдром Кушинга (СК) – это комплекс клинических симптомов, возникающих вследствие избытка ГКС. противоположным надпочечником, без характерных симптомов, но чаще всего возможны сахарный диабет, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые события и остеопороз.

Классификация СК в зависимости от этиологии:

1. Эндогенный СК: вследствие чрезмерного синтеза ГКС надпочечниками:

1) **АКТГ-независимый СК** (первичный гиперкортицизм):

а) **автономные опухоли надпочечников** – обычно одиночные, реже множественные аденомы; рак надпочечника;

б) **макронодулярная гиперплазия надпочечников** – причиной являются эктопические рецепторы в коре надпочечников, реагирующие на нетипичные стимулирующие раздражители;

в) **микронодулярная гиперплазия надпочечников (первичная пигментированная микронодулярная гиперплазия (дисплазия) коры надпочечников)** – генетически детерминированная семейная форма (синдром Карнея).

2) **АКТГ-зависимый СК** (вторичный гиперкортицизм) – гипофизарная форма (болезнь Иценко-Кушинга).

2. Экзогенный СК: вызванный приёмом глюкокортикостероидных препаратов в супрафизиологических дозах.

Лабораторная диагностика (см. Приложение):

а) отсутствие суточного ритма секреции кортизола – повышенная поздневечерняя (в 23:00-24:00) концентрация кортизола в сыворотке крови >149 нмоль/л (5,4 мкг/дл) или в слюне ($>4,0$ нмоль/л/145 нг/дл);

б) повышенная экскреция свободного кортизола с мочой (с целью исключения необходимы 3 суточные порции мочи) – в 3-4 раза, превышающий верхнюю границу нормы результат (330 нмоль/24 ч/120 мкг/24 ч);

в) недостаточное снижение концентрации кортизола в сыворотке крови при исполнении супрессивного теста с 1 мг дексаметазона (ночной супрессивный тест с дексаметазоном, короткий супрессивный тест с дексаметазоном).

Другие методы диагностики: МРТ гипофиза, КТ или, МРТ надпочечников.

Лечение. Вариантом выбора является оперативное лечение, вид которого зависит от причины СК – опухоли надпочечника или опухолевой ткани, эктопически секретирующей АКТГ.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН)

ВДКН – это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. Наиболее частая форма ВДКН, (90%) случаев, обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы.

Классификация:

- неклассическая форма ВДКН (нВДКН);
- классические формы ВДКН (вирильная и сольтеряющая).

ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы вызвана мутацией в гене **CYP21 (CYP21A2, CYP21B)**, находящемся в системе генов тканевой совместимости человека – Human Leucocyte Antigens (HLA)-комплексе на коротком плече хромосомы 6 (6p21.3).

Гипертоническая форма ВДКН развивается вследствие мутаций гена **CYP11B**, локализованного на хромосоме 8 (8q21-q22).

Признаки гиперандрогении у женщин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы обычно ярко выражены и проявляются вирилизацией наружных половых органов, аменореей, выраженной алопецией и гирсутизмом.

Неклассическая форма ВДКН не сопровождается признаками надпочечниковой недостаточности и проявляется довольно поздно, обычно после пубертатного возраста. Отмечаются признаки умеренной **гиперандрогении**: акне, гирсутизм, алопеция; часто наблюдаются нарушение менструального цикла, бесплодие и невынашивание беременности.

Диагностика дефицита 21-гидроксилазы:

- определение уровня 17-ОНР – предшественника кортизола.

При классических формах его уровень – более 300 нмоль/л или более 100 нг/мл, значительно повышен уровень тестостерона, андростендиона и других предшественников половых стероидов.

Для диагностики неклассической формы исследование крови на 17-ОНР проводится рано утром в фолликулярную фазу цикла, при аменорее – в любой день, строго вне беременности.

Нормальными считаются показатели менее 6 нмоль/л или менее 2 нг/мл, ниже этих уровней нВДКН практически не встречается. Референсные значения, которые приводятся различными лабораториями, обычно отличаются и могут быть значительно ниже, указанных значений для диагностики нВДКН.

В случае значений базального 17-ОНР более 30 нмоль/л или 10 нг/мл диагноз ВДКН считается подтвержденным и дополнительной диагностики не требуется.

При пограничных значениях 17-ОНР (6-30 нмоль/л или 2-10 нг/мл – так называемая «серая зона»), выявленных минимум при двукратном определении, необходимо проводить дополнительный стимулирующий тест с Синактеном (косинтропином, тетракозактидом – синтетическим аналогом АКТГ), что является «золотым стандартом» диагностики ВДКН.

Для окончательного уточнения диагноза и с целью генетического консультирования пациентов используется генетическое исследование на наличие мутаций в гене 21 – CYP21.

Лечение (см. Приложение):

– взрослые пациентов с классическими формами ВДКН – гидрокортизон или длительно действующие ГК;

– при сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы – дополнительно к глюкокортикоидам применяются минералокортикоиды (флудрокортизон);

– лечение пациенток с нВДКН с помощью глюкокортикоидов проводится при выявлении значимой гиперандрогении, бесплодия или невынашивания беременности.

– у женщин с умеренной гиперандрогенией и нарушением менструального цикла вне планирования беременности возможно вместо глюкокортикоидной симптоматической терапии применение КГК и/или антиандрогенов;

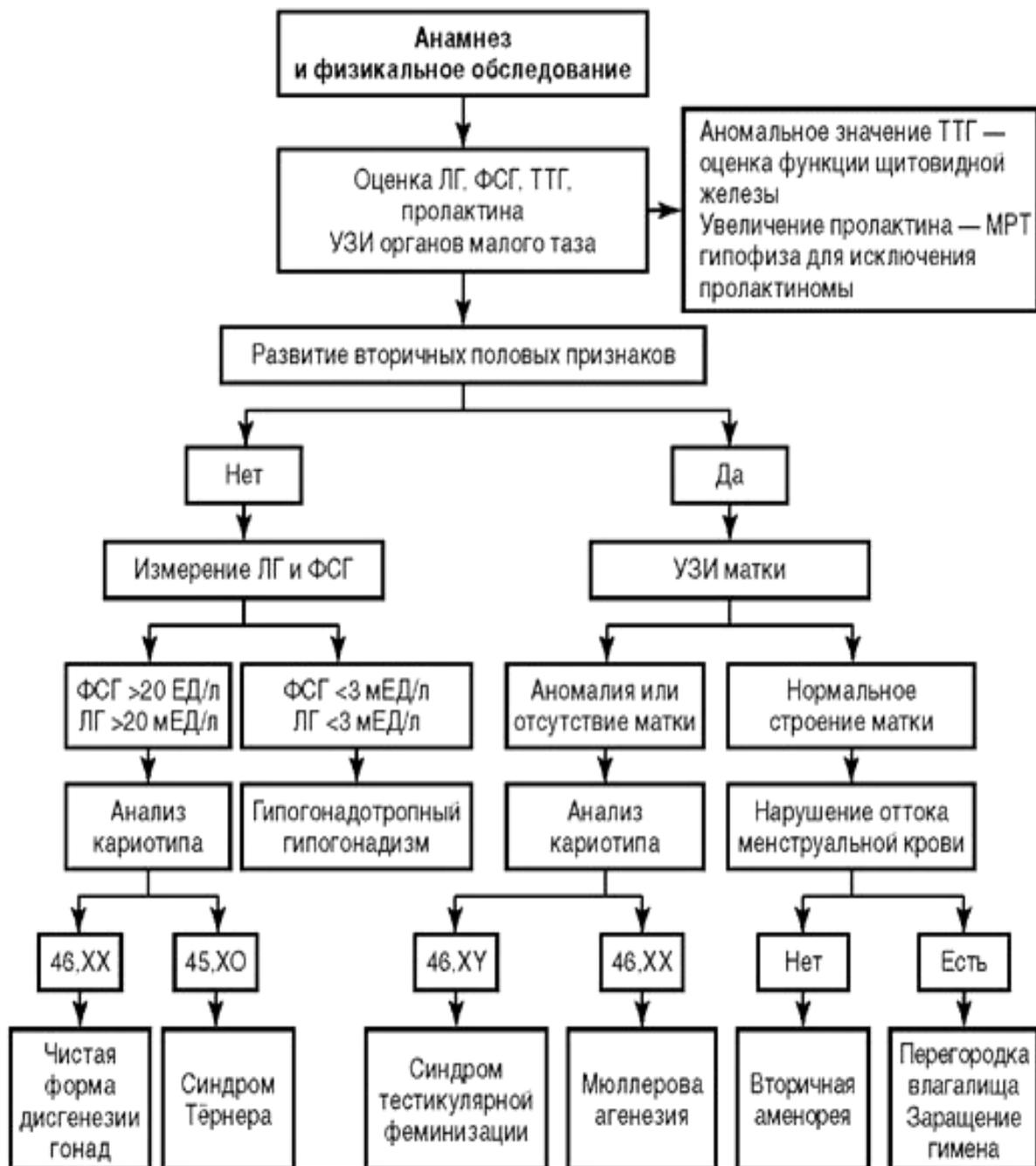
– лечить бессимптомные формы нВДКН у женщин не рекомендуется.

Аменорея, вызванная заболеваниями щитовидной железы

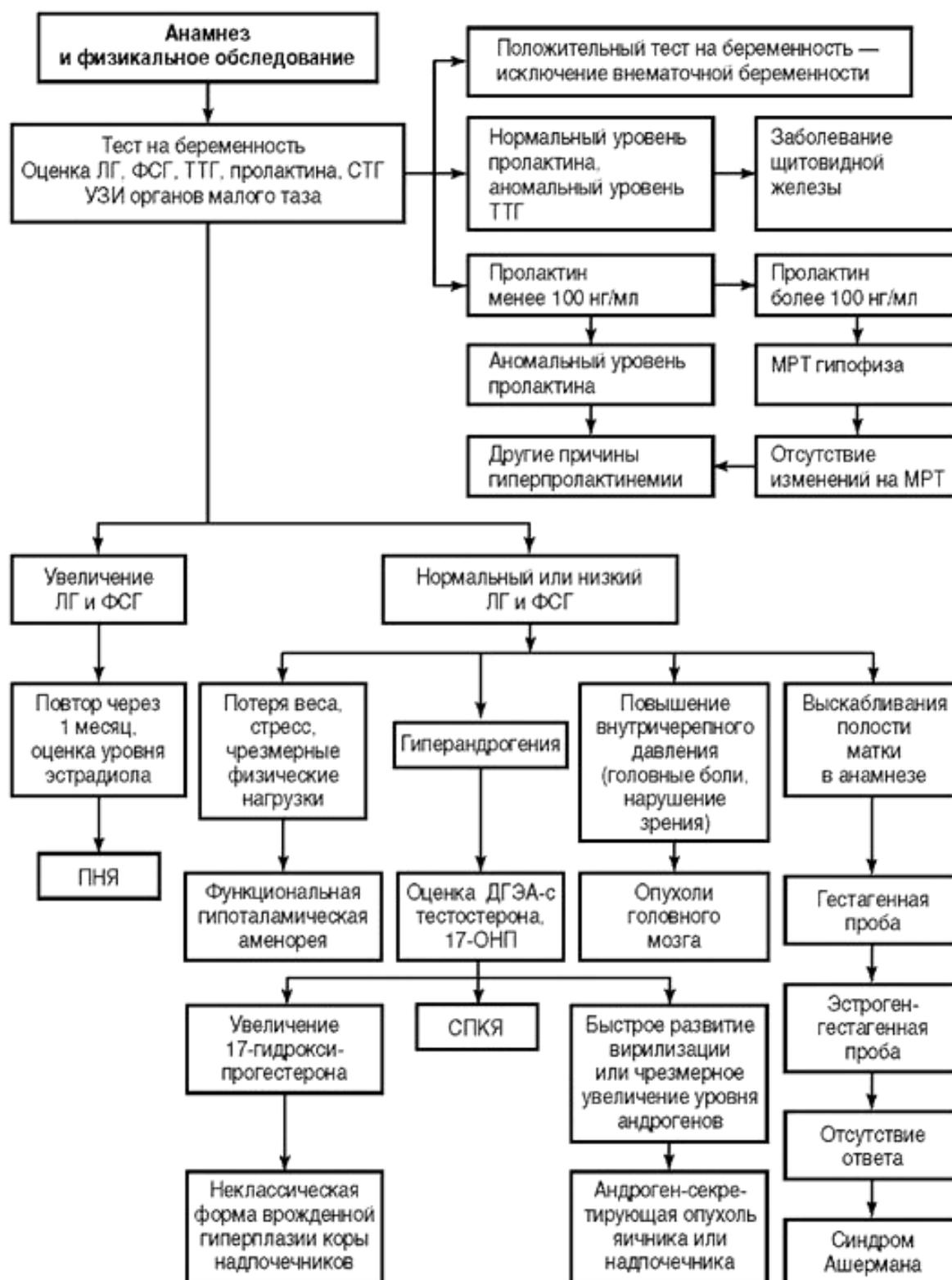
Аменорея тиреоидного генеза чаще обусловлена первичным или вторичным гипотиреозом. В условиях дефицита тиреоидных гормонов

усиливается рост тиреотрофов, продуцирующих повышенное количество ТТГ, нарушается функция клеток гипофиза, вырабатывающих ЛГ, увеличивается соотношение ФСГ/ЛГ. В дальнейшем снижение уровня тиреоидных гормонов ведет к угнетению деятельности яичников, нарастанию дегенеративных изменений в них. При субклинических и легких формах гипотиреоза наблюдается недостаточность лютеиновой фазы, при среднетяжелом и тяжелом гипотиреозе – аменорея.

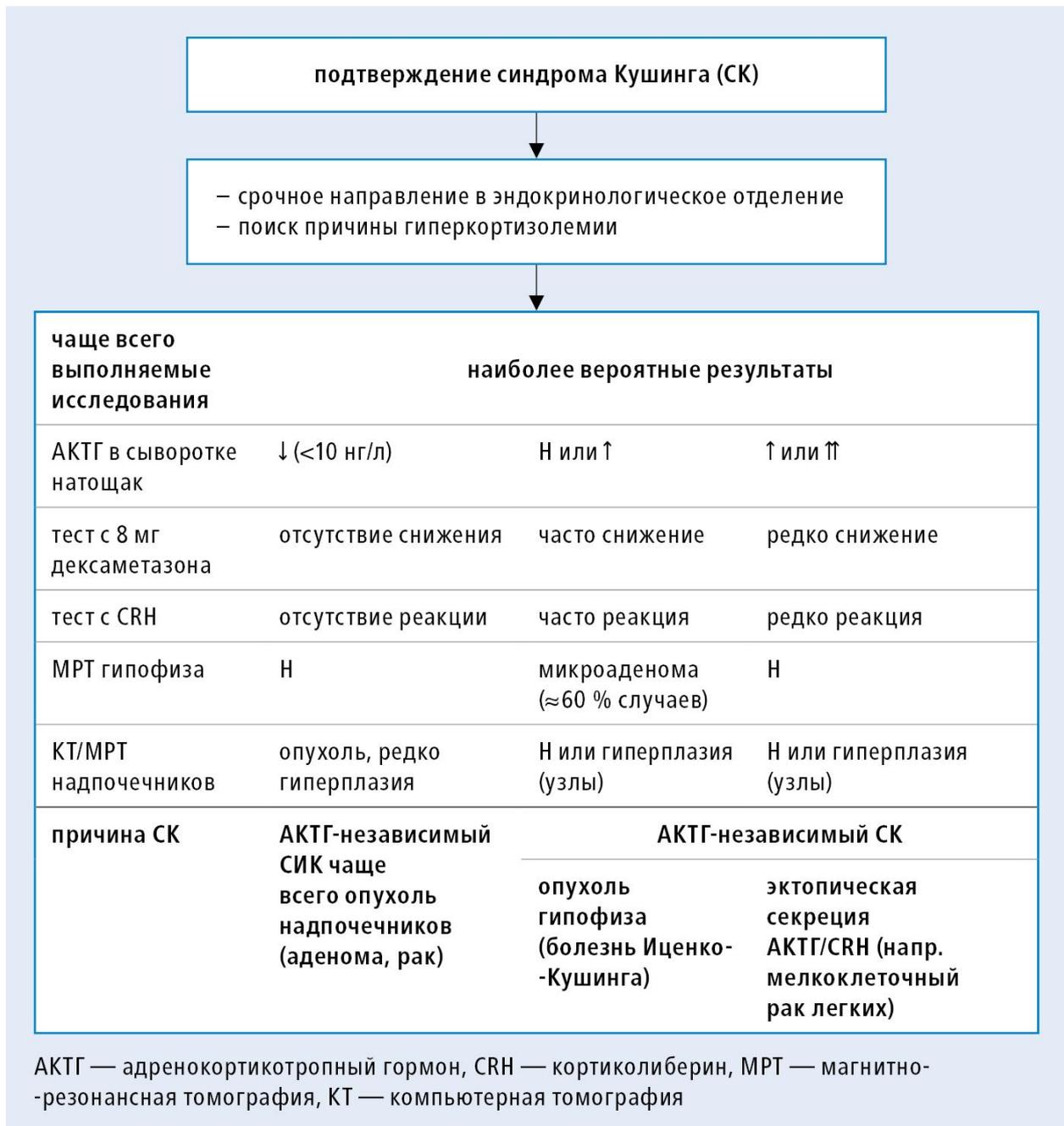
Гипертиреоз может приводить к возрастанию базального уровня ЛГ, подавлению овуляторного пика гормонов, повышению реактивности гонад в ответ на действие ЛГ и ФСГ. Все эти факторы способствуют ановуляции и аменорее. В органах-мишенях при длительном гипертиреозе под влиянием избытка тиреоидных гормонов происходят изменения (фиброзная мастопатия, уменьшение матки, дегенеративные изменения гранулезного слоя в яичниках).



Алгоритм диагностики первичной аменореи



Алгоритм диагностики вторичной аменореи



Алгоритм диагностики синдрома Иценко-Кушинга

Ципротерон	10-50 мг/сут с 1 по 15-й день цикла в виде монотерапии, в комбинации или в составе КОК циклически в режиме 21/7
Спиронолактон	100-200 мг/сут
Финастерид 2,5-5 мг/сут	2,5-5 мг/сут
Флутамид	50-150 мг/сут
Этинилэстрадиол/дроспиренон	0,03/3 мг по 1 таблетке циклически в режиме 21/7 или 24/4
Этинилэстрадиол/хлормадион	0,03/2 мг по 1 таблетке циклически в режиме 21/7

Препараты антиандрогенов и КГК, использующиеся в терапии неклассической ВДКН

Гидрокортизон	10-30 мг на 2-3 приема в день
Преднизолон	2,5-7,5 мг на ночь
Дексаметазон (только вне беременности)	0,25-0,75 мг на ночь

Препараты глюкокортикоидов, используемые в лечении неклассической формы ВДКН

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Индукция овуляции с помощью кломифена цитрата



Индукция овуляции с помощью кломифена цитрата и эстрогенами



- КЦ назначают с 3 по 7 или с 5 по 9 день менструального цикла в дозе 50-100-150 мг при достаточной эстрогенной насыщенности (уровень эстрадиола не менее 150 пмоль/л).
- При эхографическом мониторинге ответа первое УЗИ проводят через два дня после окончания приема препарата (9-11 день), далее каждые 1-2 дня до достижения фолликулом диаметра 18-20 мм.
- При достижении фолликулом размера 14-15 мм, что соответствует примерно 9 дню цикла и эндометрии толщиной не более 6 мм (антиэстрогенный эффект кломифенцитрата) возможно применение эстрогенов (эстрадиола валеарат 4 мг).
- При достижении лидирующим фолликулом диаметра 18-20 мм назначают овуляторную дозу ХГЧ 10000 МЕ или рекомбинантного ХГЧ 6500 МЕ.
- Через 36-48 часов от момента введения триггера овуляции супругам рекомендуют коитус.
- Диагностику беременности проводят на 14-16 день подъема базальной температуры с помощью определения уровня β -ХГЧ в крови.
- Допускается до 4 курсов лечения с использованием КЦ.
- При отсутствии зрелых фолликулов и достаточного уровня эстрадиола через 5-6 дней после отмены КЦ овуляторную дозу ХГЧ не вводят, назначают гестагены для МПР.

Стимуляция овуляции гонадотропинами (проводится при неэффективности КЦ). Препаратом выбора для лечения ановуляторного бесплодия у пациенток с СПКЯ является рекомбинантный ФСГ (рФСГ).

- Введение гонадотропинов начинается со 2-3-го дня МЦ по 50-100 МЕ/л в течение 5-6 суток.

- Если диаметр фолликула при введении ФСГ достигает не менее 10 мм и их число не превышает 4, а концентрация эстрадиола в сыворотке составляет не менее 150 пмоль/мл, то дозу ФСГ следует оставлять неизменной до достижения фолликулом размера 18-20 мм.

- В условиях отсутствия стандартной динамики роста фолликула на 5-6-й день стартовая доза ФСГ ежедневно повышается на 50 МЕ на протяжении как минимум одной недели до значительного повышения концентрации эстрадиола E_2 ($\geq 500-1500$ пмоль/мл) и УЗИ-признаков созревания фолликулов.

- При достижении фолликулом диаметра 18-20 мм назначают овуляторную дозу ХГЧ 10000 МЕ или рекомбинантного ХГЧ 6500 МЕ.

- Через 36-48 часов от момента введения триггера овуляции супругам рекомендуют коитус.

- После подтверждения овуляции поводят поддержку лютеиновой фазы цикла аналогами натурального прогестерона.

В настоящее время у пациенток с СПКЯ применяются щадящие протоколы стимуляции низкими дозами гонадотропинов, которые позволяют вызвать рост одного фолликула и добиться моноовуляции, снизить риск развития СГЯ и многоплодия (*Step-up режим*).

ФСГ назначается в дозе 37,5-50 МЕ в день. При отсутствии роста фолликулов через неделю стимуляции доза ФСГ увеличивается на 50%. При адекватном росте фолликулов дозировка ФСГ остается прежней. Продолжительность лечения гонадотропинами не должна превышать 6 циклов.

Учебное издание

Якутовская Светлана Леонидовна
Андреева Надежда Леонидовна
Михалевич Станислава Иосифовна
Мавричева Лариса Александровна

АМЕНОРЕИ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 10.08.2023. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,38. Уч.- изд. л. 1,81. Тираж 50. Заказ 145.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп.3.

ISBN 978-985-584-897-5



9 789855 848975