

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра эндокринологии

Н.В. Мурашко, Л.И. Данилова

**СИНДРОМ АМЕНОРЕИ В ПРАКТИКЕ
ВРАЧА-ЭНДОКРИНОЛОГА**

Минск, БелМАПО
2019

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра эндокринологии

Н.В. Мурашко, Л.И. Данилова

**СИНДРОМ АМЕНОРЕИ В ПРАКТИКЕ
ВРАЧА-ЭНДОКРИНОЛОГА**

Учебно-методическое пособие

(2-ое издание переработанное)

Минск, БелМАПО

2019

УДК 618.176(075.9)

ББК 57.15я73

М 91

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»
протокол № 8 от 19.11.2019

Авторы:

Мурашко Н.В., начальник отдела клинических исследований СООО «НАТИВИТА», кандидат медицинских наук, доцент

Данилова Л.И., заведующий кафедрой эндокринологии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор

Рецензенты:

Шанько Ю.Г., заместитель директора по научной работе ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии», член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, доктор медицинских наук, профессор

Кафедра кардиологии и внутренних болезней УО «БГМУ»

Мурашко, Н.В.

М 91

Синдром аменореи в практике врача - эндокринолога :
учеб.-метод. пособие / Н. В. Мурашко, Л. И. Данилова. – Минск :
БелМАПО, 2019. – 2-ое изд. – 31 с.
ISBN 978-985-584-347-5

В учебно-методическом пособии представлен алгоритм диагностического поиска при нарушении менструального цикла у женщин репродуктивного возраста.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям «Эндокринология» (дисциплина «Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, половых желез»), «Общая врачебная практика» (дисциплина «Внутренние болезни»); «Терапия» (дисциплина «Дифференциальная диагностика эндокринных заболеваний»); «Акушерство и гинекология» (дисциплина «Гинекология»); а также повышения квалификации врачей общей практики, врачей-эндокринологов, врачей-акушеров-гинекологов.

УДК 618.176(075.9)

ББК 57.15я73

ISBN 978-985-584-347-5

©Мурашко Н.В., Данилова Л.И., 2019

©Оформление БелМАПО, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ТЕРМИНОЛОГИЯ	5
ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ АМЕНОРЕИ	6
ОБСЛЕДОВАНИЕ	7
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПЕРВИЧНОЙ АМЕНОРЕИ	9
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕИ	11
ПЕРВИЧНАЯ ОВАРИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	12
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ	14
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ	17
ПРИЧИНЫ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ	21
ЛАБОРАТОРНАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ	21
СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ	22
ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ	25
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	30

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

17-ОНП – 17-гидроксипрогестерон

АКТГ – адренкортикотропный гормон

АМГ – антимюллеров гормон

ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников

ГТ-РГ – гонадотропин-рилизинг гормон

ДГЭА-С – дегидроэпиандростерона – сульфат

Е2 - эстрадиол

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МПК – минеральная плотность костной ткани

НП - надпочечники

ПРЛ - пролактин

СГСГ – сексгормон-связывающий глобулин

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

Т – общий тестостерон

ТТГ - тиротропный гормон

УЗИ ОМТ – ультразвуковое исследование органов малого таза

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХГЧ – хорионический гонадотропин человеческий

ВВЕДЕНИЕ

Установление нормального менструального цикла происходит в течение первого года после менархе, нерегулярные менструации в этот период расцениваются как часть пубертатного перехода. Первые 3 года после менархе менструальный цикл может составлять 21-45 дней, далее до наступления периода перименопаузы должен составлять 21-35 дней, при этом не менее 9 циклов в год должны быть овуляторными.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Первичная аменорея – отсутствие менархе в возрасте 15 лет и старше или через 3 года после появления телархе.

Вторичная аменорея – отсутствие менструальных кровотечений в течение 3 месяцев с предыдущим анамнезом регулярного менструального цикла или нерегулярный менструальный цикл в течение 6 месяцев.

Нерегулярный/нарушенный менструальный цикл должен расцениваться как переходный этап к развитию вторичной аменореи, и также требует проведения диагностического поиска.

Нарушения менструального цикла:

Меноррагия – обильные, продолжительные более 7 дней менструальные кровотечения;

Альгоменорея – болезненные менструальные кровотечения;

Олигоменорея – скудные менструальные кровотечения продолжительностью до 2 дней;

Опсоменорея - редкие менструальные кровотечения с интервалом 40 и более дней;

Ановуляторный менструальный цикл – монофазный менструальный цикл, характеризующийся отсутствием овуляции и фазы развития желтого тела, с сохранением маточного кровотечения.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ АМЕНОРЕИ

Основные причины развития аменореи можно условно разделить на категории, которые включают анатомические аномалии (обструкцию) по пути оттока менструальной крови; первичную дисфункцию яичников, нарушение гипоталамо-гипофизарной функции, включая системные факторы, влияющие на ось гипоталамус-гипофиз-яичники; заболевания других эндокринных желез.

Анатомические аномалии/обструкцию по пути оттока менструальной крови.

Врожденные (аменорея первичная) – синдром нечувствительности к андрогенам; Мюллерова агенезия; девственная плева, полностью закрывающая вход во влагалище; перегородка влагалища.

Приобретенные (аменорея вторичная) – синдром Ашермана (внутриматочные синехии); стеноз шейки матки.

Первичная овариальная недостаточность.

Врожденная: дисгенезия гонад; синдром Шерешевского – Тернера.

Приобретенная: аутоиммунное поражение яичников; после химиотерапии или радиотерапии; идиопатическая.

Нарушение гипоталамо-гипофизарной функции.

Функциональное нарушение (без органического повреждения гипоталамо-гипофизарной области) может развиваться на фоне длительно существующего стресса, психогенного или физического (профессиональный спорт); при нарушениях пищевого поведения (анорексия – крайнее проявление); на фоне приема медикаментов (опиаты, антипсихотические препараты, антидепрессанты, гипотензивные, контрацептивы, глюкокортикоиды); на фоне гипотироза/гиперпролактинемии; на фоне декомпенсированных хронических заболеваний (нарушение функции почек, печени).

Нарушения гипоталамо-гипофизарной функции при наличии анатомических/генетических дефектов: опухоли гипофиза (пролактинома, гормонально-неактивные аденомы, соматотропинома, АКТГ – продуцирующая аденома, метастазы, менингеома, краниофарингеома); операции на гипофизе; геморрагическое повреждение; инфильтрация (лимфоцитарный гипофизит, саркоидоз, гистиоцитоз, туберкулез); синдром пустого турецкого седла; ЧМТ; облучение головы; инфекции ЦНС; изолированный дефицит гонадотропинов/гонадотропин-рилизинг гормона (синдром Кальманна).

Заболевания других эндокринных желез.

Заболевания других эндокринных желез включают заболевания надпочечников (надпочечниковая недостаточность, неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, андроген – секретирующие опухоли надпочечников, синдром Кушинга), андроген – секретирующие опухоли яичников, заболевания щитовидной железы с нарушением функции.

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Подробное уточнение *анамнеза и физикальный осмотр* позволяют получить направление дальнейшего диагностического поиска, поэтому являются критически важной составляющей обследования.

Необходимо детально расспросить пациентку о пищевых привычках (количество приемов пищи в день, вегетарианство, опыт использования различных диет, предпочтения в еде), истории резких колебаний веса (набрала/потеряла); о наличии длительной стрессовой ситуации в семье, на работе/учебе; о занятиях спортом/физических нагрузках (триада атлета включает низкий запас энергии с/без нарушений пищевого поведения, менструальную дисфункцию и низкий уровень МПК).

Уточнить факт наблюдения медицинским специалистом по поводу какого-либо хронического заболевания и применения лекарственных препаратов, обращая особое внимание на перечисленные – глюкокортикоиды, оральные контрацептивы, средства, повышающие уровень пролактина – опиаты, антипсихотические препараты, антидепрессанты. Таким образом, можно заподозрить гипоталамическую функциональную аменорею.

Необходимо уточнить анамнез порядка и возраста появления пубертатных признаков (телархе, адренархе, менархе), установления/отсутствия регулярного менструального цикла, спонтанных беременностей, оперативных вмешательств, травм, химио- и радиотерапии, а также семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний/сахарного диабета (инсулинорезистентность), заболеваний щитовидной железы, хронических заболеваний, бесплодия.

Физикальный осмотр включает антропометрические данные: рост, вес, ИМТ; проявления дисморфизма (низкий рост, крыловидная шея, низкая линия роста волос и др.); развитие грудных желез (маркер продукции эстрогенов), наличие галактореи; признаков гиперандрогении - акне, гирсутизм, алопеция, черный акантоз, стрии.

При физикальном осмотре можно определить доминирующее клиническое проявление – гиперандрогенизм или дефицит эстрогенов, что затем необходимо подтвердить дополнительными обследованиями.

Лабораторная диагностика.

При наличии аменореи (первичной или вторичной) обязательным является исключение беременности – проводится тест на беременность /определение уровня β – ХГЧ крови.

Гормональное исследование крови включает ТТГ, Т4св, ПРЛ, ФСГ, ЛГ, тестостерон, 17-ОН, ДГЕА-С. Забор крови на исследование

проводится строго натощак (после 8 часов голодания) до 10 утра на 4-7 день менструального цикла или при аменорее в любой день. Учитывая известную вариабельность гормональных показателей, проводится оценка результатов 2-х исследований, полученных с интервалом в 1 месяц (или следующий менструальный цикл).

До решения о дальнейшем обследовании должны быть исключены из диагностического поиска гипотироз и гиперпролактинемия, как причины нарушения менструального цикла.

Кроме гормонального исследования, необходима консультация врача-гинеколога с гинекологическим осмотром, проведением УЗИ ОМТ.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПЕРВИЧНОЙ АМЕНОРЕИ

Отсутствие менархе в возрасте 15 лет и старше или через 3 года после появления телархе. Проводится гормональное исследование, УЗИ ОМТ. По результатам гормонального исследования исключаются беременность, гипотироз, гиперпролактинемия.

I. При УЗИ ОМТ определяется матка.

В случае высоких значений ФСТ, ЛГ в повторных гормональных исследованиях устанавливается диагноз первичной овариальной недостаточности. Необходимо определение кариотипа для диагностики аномалий X-хромосомы.

Наиболее клинически значимыми причинами являются первичная недостаточность яичников вследствие врожденного недоразвития яичников, инфекционного поражения (туберкулез, эпидемический паротит и др.), аутоиммунного поражения, хирургического вмешательства, химиотерапии, лучевой терапии; генетические аномалии X-хромосомы – синдром Шерешевского – Тернера.

Хромосомные аномалии при синдроме Шерешевского-Тернера проявляются в виде отсутствия одной из двух X-хромосом, делеции части одной X-хромосомы, или транслокации в пределах одной X-хромосомы. Встречаются мозаичные варианты, возможно наличие хромосомы Y в ряде клеток (вариант 45,X/46,XY). В клинической картине присутствуют различной степени выраженности явления дисморфизма, могут наблюдаться врожденные пороки развития, пациентки отстают в росте. Гипогонадизм обусловлен первичной яичниковой недостаточностью, но около 30% пациенток (мозаичный вариант) имеют спонтанный пубертат. Показана заместительная гормональная терапия.

В случае нормальных или низко-нормальных значений ФСГ, ЛГ в повторных гормональных исследованиях необходимо исключить анатомические аномалии/обструкцию по пути оттока менструальной крови.

Далее проводится дифференциальная диагностика нарушений гипоталамо-гипофизарной области. Показано проведение МРТ гипоталамо-гипофизарной области, при необходимости – с контрастом. Гинекологический осмотр для подтверждения проявления дефицита эстрогенов (истончение слизистого слоя, отсутствие цервикальной слизи, нормальные или уменьшенные размеры матки). При необходимости – проведение прогестинового теста. Клинические проявления гиперандрогении нехарактерны.

Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной области – диагноз исключения.

Изолированный дефицит гонадотропинов/гонадотропинрилизинг-гормона (синдром Кальманна) сопровождается нарушением пубертата, отсутствием появления вторичных половых признаков, устанавливается обычно в период пубертата, требует назначения препаратов E2 для

формирования грудных желез, стимуляции развития матки, с последующим переходом на циклическую заместительную терапию E2/прогестины.

II. При УЗИ ОМТ определяется отсутствие матки и/или аномалии ее развития.

Показано определение кариотипа, уровня общего тестостерона крови.

Кариотип 46,XX, нормальные значения общего тестостерона крови характерны для Мюллеровой агенезии (синдром Майера-Рокитанского-Кустера-Хаузера). Синдром включает врожденные нарушения развития гениталий, часто в сочетании с пороками развития скелета, мочевыводящей системы. Фенотип женский, с нормальным развитием грудных желез, яичников. Лечение хирургическое.

Кариотип 46,XY, высокие значения общего тестостерона крови (характерные для мужчин) – синдром нечувствительности к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации). Клинически проявляется женским фенотипом, недостаточным или отсутствующим ростом волос на лобке и в аксиллярной области, наличием мужских гонад. Проводится удаление яичек. Решается вопрос о заместительной гормональной терапии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕИ

Вторичная аменорея – отсутствие менструальных кровотечений в течение 3 месяцев у женщин с предыдущим анамнезом регулярного менструального цикла или нерегулярный менструальный цикл в течение 6 месяцев.

По результатам гормонального исследования исключаются беременность, гипотироз, гиперпролактинемия.

Высокие (менопаузальные) значения ФСТ (в повторных исследованиях через 1 месяц) позволяют диагностировать первичную овариальную недостаточность (синдром раннего истощения яичников). Диагностируется у женщин моложе 40 лет с олиго-/аменореей в течение 4 месяцев. Показано определение кариотипа и молекулярно-генетическое исследование для исключения синдрома Шерешевского-Тернера, синдрома ломкой X-хромосомы (премутация гена FMR1); антител к 21-гидроксилазе методом ИФА для определения иммунной этиологии/АПС. Подробное описание - в разделе ниже.

Нормальные или низко-нормальные значения ФСТ, ЛГ при отсутствии клинических проявлений гиперандрогении – проводится дифференциальная диагностика нарушений гипоталамо-гипофизарной области. Подробнее – в разделе гипоталамическая аменорея.

При наличии проявлений гиперандрогении – проводится дифференциальная диагностика синдрома. Наиболее клинически значимыми формами синдрома гиперандрогении являются СПКЯ и неклассическая форма ВДКН.

При наличии в анамнезе гинекологических операций/процедур необходимо исключить синдром Ашермана, стеноз шейки матки.

ПЕРВИЧНАЯ ОВАРИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Используются также термины гипергонадотропный гипогонадизм, ранняя менопауза, овариальная дисгенезия, преждевременная менопауза, первичное повреждение яичников.

Первичная овариальная недостаточность встречается у 1:10000 женщин в возрасте до 20 лет, у 1:1000 – до 30 лет, у 1:100 – в возрасте 40 лет. Диагностические критерии:

возраст моложе 40 лет;

олиго/амеорея в течение 4 и более месяцев;
менопаузальные (высокие) значения ФСГ в двух гормональных исследованиях, проведенных с интервалом 1 месяц.

Рассматривается два основных механизма развития первичной овариальной недостаточности – фолликулярная дисфункция и истощение фолликулов. При истощении фолликулярного аппарата – фолликулы отсутствуют в яичниках, при дисфункции – количество фолликулов достаточное, но они неспособны нормально развиваться. Причиной такой дисфункции может быть потенциально множество факторов: нарушение рецепции ФСГ и ЛГ, дефицит ферментов, продукция аутоантител. Потеря числа фолликулов может быть обусловлена исходным низким количеством; спонтанной потерей как проявлением синдрома Шерешевского-Тернера/хромосомных аномалий; под действием неблагоприятных внешних факторов.

Основным клиническим проявлением являются симптомы дефицита эстрогенов: вазомоторные (приливы), смена настроения, нарушение сна, атрофический вагинит. Первичная овариальная недостаточность может быть частью аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа с первичной надпочечниковой недостаточностью, аутоиммунным тиреоидитом, может сочетаться с ревматоидным артритом, синдромом сухого глаза, миастенией, системной красной волчанкой.

У большинства пациенток первичная овариальная недостаточность проявляется вторичной аменореей.

Высоки риски потери минеральной плотности костной ткани, а также сердечно-сосудистых заболеваний вследствие дефицита эстрогенов.

Лечение включает заместительную гормональную терапию с имитацией нормальной овариальной функции, после исключения

противопоказаний. Рекомендуемая длительность терапии - до возраста наступления физиологической менопаузы, около 50 лет. Предпочтение отдается циклической терапии препаратами E2 (чередование трансдермальных и интравагинальных форм) с добавлением 10 мг/день медроксипрогестерона на 12 дней в месяц. Оральные контрацептивы не рекомендуются как первая линия терапии в данном случае.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ

Термин «функциональная» подчеркивает, что отсутствует органическое поражение гипоталамо-гипофизарной области и коррекция этиологических поведенческих факторов приводит к восстановлению овуляторной овариальной функции.

В основе развития функциональной гипоталамической аменореи лежит снижение частоты пульсов ГТ-РГ. Секреция ГТ-РГ с импульсами определенной частоты, на которую и отвечает гипофиз адекватной продукцией ФСГ и ЛГ, является результатом действия множества нейромодуляторов, стимулирующих и ингибирующих сигналов. Сигналы направлены на координацию функции ГН-РГ (поддержание репродуктивного потенциала) в зависимости от оценки действующих факторов внутренней (физическое состояние) и внешней среды. Неблагоприятные длительные стрессорные факторы (физические, психологические, нарушение энергетического баланса) активируют ось гипоталамус-гипофиз–надпочечники и автономную нервную систему, нарушая нейромодулирующий каскад сигналов для поддержания пульсов ГН-РГ. «Стрессорная система» включает нейроны кортикотропин-рилизинг гормона в гипоталамических паравентрикулярных ядрах, лимбическую систему, связанную с паравентрикулярными ядрами и другие отделы головного мозга, а также симпатическую нервную

систему. Далее неадекватная стимуляция ФСГ и ЛГ нарушает формирование фолликулов в яичниках, что приводит к низким концентрациям эстрогенов и нарушению роста эндометрия.

Главными этиологическими факторами для развития функциональной гипоталамической аменореи являются потеря веса и/или энергозатратная физическая активность (потери энергии превышают поступление) и/или длительный/тяжелый стресс. Важно отметить, что нарушение энергетического баланса не всегда сопровождается дефицитом веса тела. Пациентка может иметь нормальный вес или избыточный (вплоть до ожирения). Именно поэтому необходимо подробно уточнять анамнез пищевого поведения.

В клинической картине доминируют проявления дефицита эстрогенов. Аменорея развивается постепенно, с недостаточности лютеиновой фазы и удлинения менструального периода до 45 дней и более, сопровождается хронической ановуляцией. Как правило, аменорея вторичная. При гинекологическом осмотре - характерные атрофические проявления (истончение слизистого слоя, отсутствие цервикальной слизи, нормальные или уменьшенные размеры матки). Вазомоторные проявления (приливы), сопровождающие первичную яичниковую недостаточность, не свойственны при гипоталамической аменорее.

В ходе обследования исключаются: органическая этиология аменореи (гинекологический осмотр, УЗИ ОМТ); наличие системных заболеваний (биохимический анализ крови АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, липидограмма, ферритин, глюкоза, калий, натрий, С-реактивный белок; гликированный гемоглобин; ОАК; ОАМ; ортостатическое АД); наличие органических дефектов гипоталамо-гипофизарной области (МРТ гипофиза). МРТ – визуализация обязательна для проведения у пациенток с периодической головной болью,

приступами тошноты, нарушениями зрения, жаждой, дефицитом других питуитарных гормонов.

Гормональное исследование крови включает ТТГ, Т4св, ПРЛ, ФСГ, ЛГ, тестостерон, 17-ОН, ДГЕА-С, АМГ.

Результаты гормонального исследования (ФСГ, ЛГ, тестостерон, 17-ОН, ДГЕА-С), наряду с УЗ – картиной структуры яичников и наличием/отсутствием клинических проявлений гиперандрогении позволяют провести дифференциальную диагностику с СПКЯ и неклассической формой ВДКН.

Для функциональной гипоталамической аменореи характерны низко-нормальные значения ФСГ и ЛГ. Определение эстрадиола крови обязательно для подтверждения дефицита эстрогенов. При необходимости показано проведение прогестинового теста.

Пациенткам с аменореей в течение 6 месяцев и более показано проведение денситометрии для определения МПК и рисков остеопороза.

Лечение направлено на нормализацию функции оси гипоталамус-гипофиз – яичники и включает, прежде всего, минимизацию травмирующего стрессового фактора, восстановление энергетического баланса повышением суточного калоража и снижением физических нагрузок. Это требует изменения поведенческих шаблонов, поэтому пациенткам необходима психологическая поддержка и помощь профессионального психолога/психотерапевта. У большинства пациенток происходит спонтанное восстановление менструального цикла и овуляции на фоне успешного изменения поведенческих реакций.

Назначение пациенткам оральных контрацептивов с целью восстановления менструальных кровотечений и профилактики снижения МПК не рекомендуется Эндокринологическим Сообществом в настоящее время.

Пациенткам, у которых мероприятия по восстановлению энергетического баланса не привели к нормализации менструального цикла, могут быть назначены на короткое время трансдермальные формы препаратов Е2 с добавкой прогестинов на 12-14 дней для имитации двухфазного цикла.

Выраженную потерю МПК рекомендуется компенсировать коротким курсом препарата рекомбинантного паратироидного гормона (терипаратид).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

К проявлениям гиперандрогении относятся гирсутизм, акне, андрогенная алопеция, нарушение менструального цикла.

Гирсутизм – избыточный рост терминальных волос в андрогензависимых зонах. Степень, распространение и прогрессирование роста волос детерминировано расовым, семейным, генетическим и гормональным факторами. Различают два типа волос: пушковый (лануго) и терминальный. Пушковые волосы тонкие, короткие и депигментированы. Густые и пигментированные волосы на лобке, в подмышечных впадинах, на груди, лице и других, чувствительных к андрогенам, частях тела рассматриваются как терминальный волос. С повышением уровня андрогенов, которые пролонгируют ростовую фазу волоса, множество пушковых волос в андрогензависимых зонах трансформируются в концевой волос - развивается гирсутизм. Гирсутизм отмечается у 70-80% женщин с гиперандрогенией. Для оценки степени выраженности гирсутизма и эффективности проводимой терапии используется шкала Ferrimana – Gallwey (1961г.) и ее модификации.

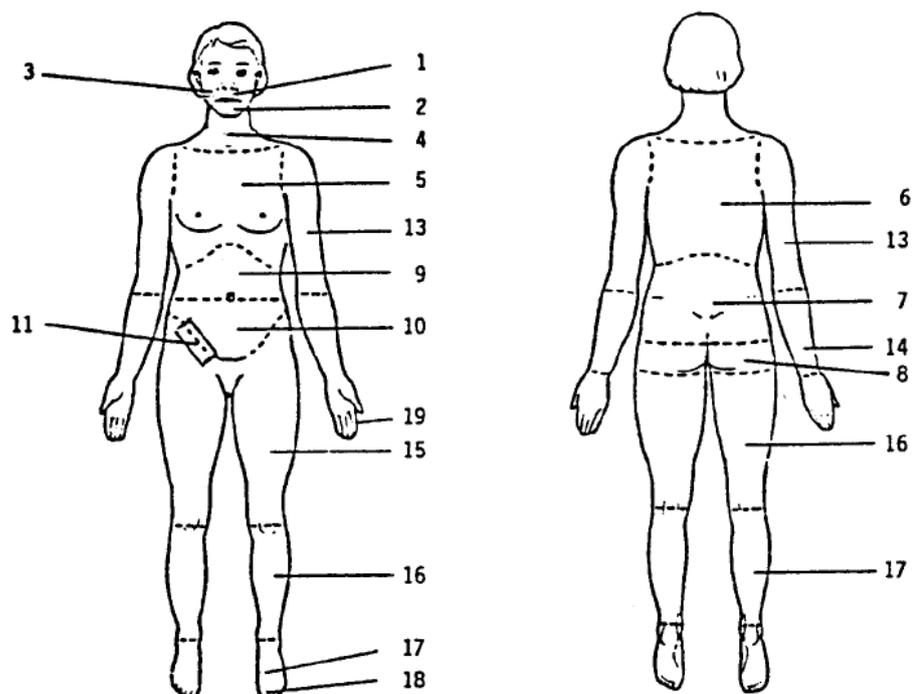


Таблица 1. Оценка степени гирсутизма в каждой из 19 указанных зон (шкала Ferrimana – Gallwey)

На рисунке показаны области на передней (слева) и задней (справа) поверхностях тела для оценки степени гирсутизма.

Расположение	Баллы	Проявления
1 верхняя губа	1	Единичные волосы у внешней границы
	2	Маленькие усики у внешней границы
	3	Усики, распространяющиеся до середины от внешней границы
	4	Усики, доходящие до средней линии
2 подбородок	1	Несколько рассеянных волос
	2	Рассеянные волосы с небольшими скоплениями
	3 - 4	Сплошное покрытие, легкое или тяжелое, соответственно
3 бакенбарды	1	Несколько нетерминальных волос
	2	Много нетерминальных волос
	3	Терминальные волосы на поверхности лица
	4	Терминальные волосы с распространением на нижнюю челюсть
4 шея	1	Единичные волосы на шее
	2	Много волос на шее
	3 - 4	Сплошное покрытие, легкое или тяжелое, соответственно
5 грудь	1	Волосы вокруг сосков
	2	С наличием волос на средней линии
	3	Слияние этих областей с покрытием на 3/4
	4	Полное покрытие
6 лопатки	1	Единичные рассеянные волосы
	2	Гораздо большее количество, но рассеянное

Расположение	Баллы	Проявления
	3 - 4	Сплошное покрытие, легкое или тяжелое, соответственно
7 поясница	1	Пучок волос на крестце
	2	С небольшим латеральным распространением
	3 - 4	Три четверти покрытия или полное покрытие, соответственно
8 ягодицы	1 - 2	Несколько или больше волос внизу ягодич
	3 - 4	Распространение кверху ягодич, легкое или тяжелое, соответственно
9 верх живота	1	Единичные волосы на средней линии
	2	Гораздо больше волос, но все еще по средней линии
	3 - 4	Половинное или полное покрытие, соответственно
10 низ живота	1	Единичные волосы на средней линии
	2	Полоска волос по средней линии
	3	Лента волос по средней линии
	4	Перевернутый V-образный рост
11 паховая обл.	1	Лобковые волосы распространены до паховой зоны
	2	Несколько волос ниже паховой зоны
	3 - 4	Полное покрытие ниже паховой зоны, легкое или тяжелое, соответственно
12 перианальная обл.	1	Волосы окружают анальное отверстие
	2	Волосы распространяются на внутреннюю поверхность бедра
	3 - 4	Внутренняя поверхность бедра и ягодич, легкое или тяжелое, соответственно
13 плечо	1	Редкие волосы, не распространенные более, чем на четверть поверхности конечности
	2	Более, чем 1, но покрытие неполное
	3 - 4	Сплошное покрытие, легкое или тяжелое, соответственно
14 предплечье	1 - 4	соответствует описанию плеча
15 бедро	1 - 4	соответствует описанию плеча
16 голень	1 - 4	соответствует описанию плеча
17 стопа	1	Единичные волосы на дорзальной поверхности стопы
	2	Больше волос, чем 1
	3 - 4	На дорзальной поверхности стопы половина или $\frac{3}{4}$ площади покрытия, соответственно
18 пальцы стопы	1 - 2	Несколько или больше волос, соответственно, на большом пальце
	3 - 4	Несколько или больше волос, соответственно, на других пальцах
19 пальцы рук	1	Несколько волос на проксимальных фалангах, дорзальная поверхность
	2	Больше волос на проксимальных фалангах, дорзальная поверхность
	3	Несколько волос на средних фалангах, дорзальная поверхность
	4	Больше волос на средних фалангах, дорзальная поверхность

Сумма баллов выше 8 позволяет установить диагноз гирсутизма.

Акне - невоспалительное (закрытый/открытый камедон) или воспалительное (папула, пустула, узелок) поражение волосяного фолликула. Появление или обострение акне связано с избыточной секрецией кожного сала (себум) и закупоркой отшелушившимся эпителием волосяного фолликула под действием андрогенов. Размножение и восстановление патогенности *Propionibacterium acnes* способствуют воспалению фолликула.

Генетически детерминированные различия в чувствительности волосяного фолликула к андрогенам обуславливают вариабельность клинических проявлений гиперандрогенизма. У женщин с акне уровень тестостерона крови может быть таким же высоким, как у женщин с гирсутизмом, но без акне.

Андрогенная алопеция. Примерно у 15% женщин репродуктивного возраста с манифестацией алопеции и отсутствием других проявлений избытка андрогенов диагностируется повышение уровня андрогенов крови (гиперандрогенемия). Обычно прорежение или выпадение волос отмечается на макушке и в теменной области, но иногда принимает диффузный характер. При тяжелых формах гиперандрогении с вирилизацией наблюдается типичное облысение по мужскому типу с потерей волос в височных областях.

Развитие алопеции у женщин в отсутствие гиперандрогении может быть обусловлено генетической предрасположенностью, потерей веса, анемией, тиреоидной дисфункцией, недостаточным питанием, а также применением лекарственных препаратов.

Нарушения менструального цикла. Клинические проявления менструальной дисфункции включают олиго- аменорею, меноррагию, метроррагию, предменструальный синдром, болевой синдром, нарушения фертильности. Степень нарушения менструальной функции

варьирует от спорадических эпизодов олиго-овуляции до ановуляции и аменореи.

У значительного количества пациенток сохраняются регулярные менструальные кровотечения (с интервалом около 4 недель), но выявляется сниженная овуляторная функция, пролонгированная фолликулиновая фаза, недостаточная лютеиновая фаза цикла.

Необходимо исключить влияние ожирения, нарушений пищевого поведения (анорексия, булимия), гиперпролактинемии, гипоталамической дисфункции – состояний, ассоциирующихся с тяжелой менструальной дисфункцией в отсутствие гиперандрогенизма.

ПРИЧИНЫ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Наиболее значимыми в клинической практике причинами являются СПКЯ и неклассическая форма ВДКН. Необходимо исключить другие эндокринные заболевания (гиперкортицизм, акромегалию, гиперпролактинемию), которые сопровождаются проявлениями гиперандрогении.

ЛАБОРАТОРНАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ

Пробы крови для гормонального исследования собираются строго натощак, в ранние утренние часы до 10 утра на 4 - 7 день менструального цикла или в любой день при аменорее. Определяются ПРЛ, ЛГ, ФСГ, Т, ДГЭА-С, 17-ОНП, (СГСГ).

Уровень тестостерона крови отражает продукцию андрогенов яичниками. На текущий момент отсутствует доказательная основа для ответов: какую фракцию андрогенов использовать для определения их гиперпродукции, какие методы исследования, какие наборы являются качественными, какие пределы нормальных значений, какие значения

принимать за диагностические. Необходима стандартизация лабораторного определения тестостерона крови и интерпретации результатов.

Определение уровня общего тестостерона крови методами РИА и ИФА не обладают достаточной чувствительностью, точностью и специфичностью, используются для определения расчетного индекса свободных андрогенов (free androgen index - FAI) = 100 X (общий тестостерон/СГСГ).

Повышенные значения ДГЭА-С крови указывают на гиперпродукцию андрогенов НП, если концентрации многократно повышены – подозрение на опухолевую природу.

Исследование 17-ОНП используется для скрининговой диагностики адrenaловой гиперандрогении вследствие дефицита 21-гидроксилазы (неклассическая форма ВДКН). Значения 17 – ОНП менее 2 нг/мл в повторных исследованиях исключает диагноз. Диагноз неклассической или поздней формы ВДКН устанавливается без дальнейших исследований, если базальный уровень 17-ОНП выше 8 нг/мл в повторных тестах. Если значения оказываются в диапазоне от 2 нг/мл до 8 нг/мл, для исключения ВДКН рекомендуется проведение нагрузочного теста с АКТГ 1-24.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Диагностические критерии СПКЯ (Rotterdam, 2003; International evidence-based guideline for the assessment and management of PCOS 2018): наличие двух признаков из перечисленных трех:

гиперандрогения

нарушение менструального цикла и/или хроническая ановуляция

УЗИ-картина поликистозной морфологии яичников

после исключения другой этиологии (ВДКН, андроген-продуцирующие опухоли, синдром Кушинга)

Клинические проявления гиперандрогении включают гирсутизм, акне и андрогенную алопецию. Частота гирсутизма среди пациенток с СПКЯ соответствует примерно 60%, акне – 15-25%, андрогенной алопеции – около 5%. Повышенный уровень циркулирующего общего тестостерона определяется только у 20% пациенток с СПКЯ, повышенный уровень свободного/биодоступного тестостерона – у 50-60%. Исследование уровня андрогенов является вспомогательным для установления диагноза, не рассматривается в качестве основного критерия диагностики гиперандрогении или замены клинической диагностики гиперандрогении.

Овуляторная дисфункция – ключевой признак СПКЯ. Овуляторная дисфункция может сочетаться с нерегулярными менструальными кровотечениями, которые и являются отражением нарушенной овуляции, но в ряде случаев менструальный период сохраняется внутри нормального интервала и тогда наличие овуляторной дисфункции требует подтверждения (определение уровня прогестерона после 20 дня менструального цикла, в зависимости от длительности менструального цикла).

Менструальная дисфункция отмечается у большинства пациенток с СПКЯ. Рекомендации 2018 года устанавливают следующие критерии ***менструальной дисфункции:***

в течение первого года после менархе нерегулярный менструальный цикл является нормой;

более 1 года после менархе – более 90 дней для наступления следующей менструации;

второй и третий год после менархе – интервал между менструацией менее 21 дня или более 45 дней;

более трех лет после менархе и до наступления перименопаузы – интервал между менструацией менее 21 дня или более 35 дней или менее 8 менструальных циклов в год;

отсутствие менархе в возрасте 15 лет или более 3 лет после телархе.

Поликистозные яичники выявляются методом трансвагинальной сонографии. Критерии 2003 года по определению поликистозной структуры яичников (*объем яичников более 10 мл и/или множественные кисты в каждом яичнике: более 12 кист размером от 2 до 9 мм, но ни одной, более 10 мм, повышение эхогенности стромы*) в значительной степени пересмотрены, что связано как с развитием технологий, так и с полученными данными о продолжительном формировании функции и структуры яичников после менархе. Рекомендации 2018 года устанавливают следующие критерии для диагностики поликистозной морфологии яичников:

сонографическое исследование не должно применяться для верификации СПКЯ у женщин с гинекологическим возрастом менее 8 лет (8 лет после менархе), поскольку у женщин в этот период их жизни высока частота поликистозной картины яичников;

при использовании трансвагинального доступа и датчика 8 МГц должен быть измерен и описан каждый яичник. Количество фолликулов более 20 и/или овариальный объем более 10 мл, в отсутствие желтого тела, кист или доминантного фолликула - критерий;

при использовании приборов предыдущих технологий – измеряется только объем каждого яичника, который должен быть более 10 мл.

Определение АМГ широко используется у женщин при подозрении на СПКЯ, в том числе и как альтернативный маркер овуляторной дисфункции. Многие исследования доказывают, что уровень гормона при СПКЯ значительно повышен. Однако на настоящий момент пока отсутствуют диагностические значения АМГ при СПКЯ.

Согласно Рекомендациям 2018 года значения АМГ крови не используются как альтернативная диагностика СПКЯ или в качестве единственного диагностического теста.

Лечение СПКЯ комплексное, направлено на минимизацию метаболических факторов риска, восстановление фертильности, улучшение качества жизни.

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

ВДКН, одно из наиболее хорошо известных аутосомно-рецессивных заболеваний, развивается за счет дефицита фермента 21-гидроксилазы. Нарушение продукции кортизола вследствие дефицита фермента приводит к отсутствию тормозящего воздействия по принципу обратной связи на гипофиз, гипоталамус и супра-гипоталамические центры и, как следствие, гиперсекреции АКТГ, стимулирующего синтез предшественников кортизола и андрогенов.

Частота встречаемости классической или тяжелой формы дефицита 21-гидроксилазы 1:60000, неклассической или легкой степени тяжести варьирует от 1:5000 до 1:50000, в зависимости от этнической принадлежности. Наиболее часто эта патология встречается среди испанской популяции и евреев Ашкенази.

Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников – причина гиперандрогении у женщин. Легкое течение

заболевания обусловлено частичным нарушением активности фермента 21-гидроксилазы. У пациенток с неклассической формой ВДКН отсутствуют проявления дефицита кортизола, однако обычно в пубертате или позднее манифестируют проявления гиперандрогении: плохо поддающиеся лечению акне, гирсутизм, алопеция, олиго-аменорея или бесплодие. Неклассическая форма дефицита фермента 21-гидроксилазы, особенно при сочетании с инсулинорезистентностью, часто приводит к развитию СПКЯ, с характерными для данной патологии коморбидными и репродуктивными нарушениями. Идентификация неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы – очень важный момент для планирования лечения и беременности у женщин с гиперандрогенизмом.

Генетика. Ген фермента 21-гидроксилазы располагается на 6 хромосоме локуса HLA системы гисто-совместимости. В результате копирования образуются два гомологичных гена: CYP21B – активный ген и CYP21A – неактивный псевдоген. Сходство этих генов и локализация в HLA системе, которая имеет высокий уровень рекомбинации, способствует возможности замены CYP21B на гомологичный неактивный CYP21A ген в ДНК генома. В случае неправильной последовательности, на месте расположения активного гена - оказывается псевдоген, нарушается способность к кодированию нормально функционирующего фермента. Дефект 21-гидроксилазы уникален, поскольку большинство мутаций происходит за счет случайного перемещения чередования активного гена и псевдогена. Для обозначения изменения последовательности гомологичных генов используется термин «конверсия гена», механизм плохо известен.

Мутации соответствуют 3 типам: сольтеряющая, вирилизирующая и неклассическая врожденная дисфункция коры НП.

Экспериментальные исследования показали, что мутации, приводящие к полной инактивации фермента 21-гидроксилазы, ассоциированы с сольтеряющим фенотипом, к сохранению до 2 % активности фермента – с вирилизующим фенотипом, и активностью фермента в интервале 10-75% – неклассической формой ВДКН. Степень функционального нарушения фермента определяется индивидуальной мутацией и обычно соответствует тяжести клинических проявлений (фенотипу) у каждого пациента. Тем не менее, генотип не всегда точно соответствует фенотипу, что может быть связано с чувствительностью к андрогенам или влиянием других генов, контролирующих метаболизм стероидов.

Клиника. Неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы часто диагностируется в позднем пубертате или у молодых женщин, примерно у 5-10% детей с преждевременным адренархе и 5-10% женщин с гирсутизмом. Гиперандрогенемия является ключевым патологическим фактором. Клинические проявления включают раннее адренархе, нарушения менструального цикла (чаще олигоменорея), подростковое и более позднее акне, гирсутизм, алопецию, поликистозные яичники, бесплодие. Неклассическая форма ВДКН встречается примерно у 0,5% женской популяции.

У пациенток с дефицитом 21-гидроксилазы и инсулинорезистентностью нередко диагностируется преждевременное адренархе и синдром поликистозных яичников. Инсулинорезистентность может быть генетически детерминированной, конституциональной и в дальнейшем усугубляться ожирением. **Диагностика** основывается на клинических данных и определении уровня 17-ОНП в ранние утренние часы до 7 дня менструального цикла, при необходимости проводится тест с коротким АКТГ (1-24), в ряде случаев – генетическое исследование.

Значения 17 – ОНП менее 2 нг/мл в повторных исследованиях исключает диагноз. Диагноз неклассической или поздней формы ВДКН устанавливается без дальнейших исследований, если базальный уровень 17-ОНП выше 8 нг/мл в повторных тестах. Если значения оказываются в диапазоне от 2 нг/мл до 8 нг/мл, для исключения ВДКН рекомендуется проведение нагрузочного теста с АКТГ 1-24.

Показание: уровень 17-ОНП выше 2 нг/мл (6.05 нмоль/л) в повторных исследованиях, проведенных в пробах крови, полученных на 4-7 день менструального цикла или в любой день в случае аменореи.

После забора базальных проб крови утром натощак для определения 17-ОНП и кортизола, внутривенно вводится 0,25 мг АКТГ короткого действия (синактен, АКТГ1-24, кортрозин) и на 60-й мин после введения повторяется забор крови. Уровень 17-ОНП выше 10 нг/мл (30.02 нмоль/л) через 1 час – диагностический.

Лечение. Для лечения неклассической формы ВДКН применяются глюкокортикоиды, оральные контрацептивы, антиандрогены или комбинации этих препаратов. Оральные контрацептивы защищают яичники от формирования поликистозных, склеротических изменений, уменьшают секрецию андрогенов и предупреждают рождение мальчиков с недостаточной маскулинизацией у женщин, принимающих антиандрогены. Широко используются для лечения гиперандрогении препараты с дезогестрелом, норгестиматом, диеногестом, дроспиреноном в качестве прогестинового компонента. Уменьшаются проявления акне и умеренного гирсутизма.

Тяжелый гирсутизм и алопеция лучше поддаются комбинированной терапии контрацептивами и антиандрогенами.

При планировании беременности, лечение противозачаточными препаратами и антиандрогенами необходимо остановить и назначить

глюкокортикоиды (обычно преднизон). *Преднизон* в дозе от 5 до 7,5 мг в сутки после ужина в течение 2-3 месяцев. Если уровень андрогенов нормализовался, лечение продолжается еще в течение 2-3 месяцев на минимальных дозах (5 мг для преднизона), затем суточная доза может быть снижена еще наполовину или лечение может быть прекращено. Уровень андрогенов необходимо контролировать каждые 3-4 месяца в течение года.

Супрессия андрогенов на фоне глюкокортикоидов обычно сопровождается улучшением акне и небольшим позитивным эффектом на гирсутизм (замедляется рост и утончаются волосы). Овуляторная активность улучшается, восстанавливается фертильность, повышается чувствительность к стимулирующим овуляцию воздействиям.

Установить диагноз неклассической формы ВДКН и начать терапию необходимо как можно раньше. Своевременно начатое лечение прерывает порочный круг повреждающего воздействия на яичники и формирование склероза, которое ускоряется и усугубляется при наличии инсулинорезистентности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Functional hypothalamic amenorrhea : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / E. Gordon, K. Ackerman, S. Berga [et all] // J Clin. Endocrinol. Metab., 2017. – V 102. – P. 1413–1439.

2. Klein, D. Amenorrhea: An approach to diagnosis and management / D. Klein, M. Poth // American family physician., 2013. – V 87 (11). – P. 781–788

3. Lawrence, M. Nelson Primary ovarian insufficiency / M. Nelson Lawrence // N. Engl. J Med., 2009. – V 360 (6). – P. 606–614/

4. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited : an update with a special focus on adolescent and adult women / E. Carmina, D. Dewailly, H. Escobar-Morreale [et all] // Human Reproduction Update., 2017. – 23 (5). – P. 580–599.

5. Rafique, S. A new approach to primary ovarian insufficiency / S. Rafique, E. Sterling, M. Nelson Lawrence // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am., 2012. – 39 (4). – P. 567–586.

6. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome / H. Teede, M. Misso, M. Costello [et all] // Human Reproduction., 2018. – V. 33 (9). – P. 1602–1618.

Учебное издание

Мурашко Наталья Валентиновна
Данилова Лариса Ивановна

**СИНДРОМ АМЕНОРЕИ
В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ЭНДОКРИНОЛОГА**

Учебно-методическое пособие
(2-ое издание переработанное)

В авторской редакции

Подписано в печать 19.11.2019. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,88. Уч.- изд. л. 1,43. Тираж 50 экз. Заказ 66.

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, кор.3.