

Лекция

© СОСНОВА Е.А., 2016
УДК 618.176

Соснова Е.А. АМЕНОРЕЯ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Соснова Елена Алексеевна — д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; sosnova-elena@inbox.ru

В лекции представлены сведения об одном из ведущих нарушений менструальной функции — аменорее. Аменорея не является самостоятельным диагнозом, а представляет собой симптом, указывающий на изменения в системе репродукции, обусловленные различными физиологическими или патологическими причинами. Рассмотрены различные формы данной патологии, их этиологические факторы. Представлена классификация аменорей, алгоритм обследования при данном виде патологии, рекомендации по лечению.

Ключевые слова: менструальный цикл; аменорея; гипогонадотропный, нормогонадотропный и гипергонадотропный гипогонадизм.

Для цитирования: Соснова Е.А. Аменорея. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016; 3 (2): 60—75. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-60-75

Sosnova E.A. AMENORRHEA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation; V.F. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology, 119991, Moscow, Russian Federation

The lecture presents information about one of the leading disorder of the menstrual function — amenorrhea. Amenorrhea is not a substantive diagnosis, but a symptom that indicates to changes in the system of reproduction due to various physiological or pathological causes. There are considered various forms of this disease, their etiological factors. There are presented classification of amenorrhea, the algorithm of examination in this type of pathology, recommendations on treatment.

Keywords: menstrual cycle; amenorrhea; hypogonadotropic, normogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadism.

For citation: Sosnova E.A. Amenorrhea. *Arkhir Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova (V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal)*. 2016; 3(2): 60—75. (In Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-60-75

For correspondence: Elena A. Sosnova, MD, PhD, DSci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; sosnova-elena@inbox.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 15.10.2015
Accepted 10.05.2016

Термин «аменорея» образован от латинского отрицания «a» и греческих слов «men» — месяц и «rheo» — течь. Аменореей называют отсутствие менструаций у женщин репродуктивного возраста. Аменорея не является самостоятельным диагнозом, а представляет собой симптом, указывающий на изменения в системе репродукции, обусловленные различными физиологическими или патологическими причинами.

Прежде чем перейти к рассмотрению аменореи как одного из ведущих симптомов нарушений менструального цикла, следует кратко остановиться на нейроэндокринной регуляции менструального цикла как таковой.

Менструальный цикл представляет собой сложное взаимодействие нескольких звеньев эндокринной системы. Гипоталамус в импульсном режиме секретирует гонадолиберин. На этот процесс влияют медиаторы

и некоторые гормоны, в первую очередь половые. Гонадолиберин стимулирует секрецию аденогипофизом лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а они в свою очередь регулируют развитие фолликулов и овуляцию. В норме развивающийся фолликул выделяет эстрогены. После овуляции фолликул трансформируется в желтое тело, которое помимо эстрогенов продуцирует прогестерон. Эстрогены и прогестерон регулируют циклические изменения в эндометрии. Если беременность не наступила, желтое тело подвергается инволюции, секреция прогестерона резко падает, и начинается менструация. Таким образом, причиной аменореи могут быть нарушения на уровне любого звена этой сложной цепи: гипоталамуса, гипофиза, яичников, матки и влагалища.

Исходя из патогенетических механизмов, вызывающих нарушения менструального цикла, аменорею можно подразделить на *физиологическую* и *патологическую*. Физиологическая аменорея предполагает отсутствие менструаций, обусловленное физиологическими периодами в жизни женщины: до наступления менархе, во время беременности и лактации, а также в постменопаузе.

Патологическая аменорея возникает в результате генетических нарушений, на фоне врожденной или приобретенной патологии гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы любого генеза и патологии органов-мишеней (влагалище, матка, шейка матки).

По времени наступления аменорею можно разделить на две большие группы — первичную и вторичную.

Под *первичной аменореей* следует понимать отсутствие менархе после 16 лет при правильном развитии вторичных половых признаков и после 14 лет в их отсутствие (эти значения на два стандартных отклонения превышают средний возраст появления менархе и развития вторичных половых признаков соответственно). *Вторичная аменорея* — это отсутствие менструаций у ранее менструировавших женщин. Если менструальные циклы были регулярными, то об аменорее говорят при отсутствии менструаций на протяжении *трех* менструальных циклов. При нарушениях менструального цикла диагноз вторичной аменореи ставят при отсутствии менструаций в течение *6 мес.* Таким образом, определение аменореи как «*отсутствие менструаций в течение 6 и более мес у женщин от 16 до 45 лет*» абсолютно некорректно.

Аменорея часто является симптомом не только многих изолированных нарушений структуры и функции репродуктивной системы, но также проявлением эндокринных и прочих экстрагенитальных заболеваний, действия лекарственных препаратов и неблагоприятных факторов внешней среды. Частота аменореи в популяции составляет 5,6%, а в структуре нарушений менструального цикла и генеративной функции возрастает до 25%.

Поскольку аменорея является мультифакторной патологией, попытки ее классификации представляют значительные трудности. Доказательством тому служит отсутствие единой общепринятой классификации. Единодушное мнение существует только в делении аменореи на первичную и вторичную.

Первичная аменорея

Первичная аменорея встречается гораздо реже вторичной, и в структуре аменорей ее доля составляет около 15%. В зависимости от наличия или отсутствия признаков полового развития среди первичных аменорей можно выделить две клинические формы. Таким образом, *первым этапом дифференциальной диагностики при аменорее должна быть оценка развития вторичных половых признаков*. К первичным половым признакам относятся внутренние и наружные половые органы

и половые железы (яичник, яичко). К вторичным половым признакам относятся молочные железы, половое оволосение, строение скелета, распределение жировой и мышечной ткани. Наличие вторичных половых признаков определяет женский фенотип и характеризуется женским кариотипом — 46,XX.

Женский фенотип формируется под влиянием женских половых гормонов в течение периода полового развития (созревания), или пубертатного периода, возрастными границами которого являются 10—16 лет.

Таким образом, к *возрастным критериям первичной аменореи* следует относить:

- отсутствие менархе после 16 лет;
- отсутствие вторичных половых признаков к 14 годам;
- отсутствие менархе в течение 3 лет от начала появления вторичных половых признаков;
- несоответствие показателей роста и массы тела хронологическому возрасту (биологического — календарному).

Первичная аменорея при отсутствии вторичных половых признаков (первичная аменорея с задержкой полового развития)

Первичный гипогонадизм. Первичный (*гипергонадотропный*) гипогонадизм обусловлен врожденной или приобретенной патологией яичников. Данное состояние характеризуется нарушением синтеза овариальных эстрогенов и повышением концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке крови. В основе первичного гипогонадизма чаще всего лежат генетические нарушения, частота которых у пациенток с первичной аменореей составляет 30%. Самой частой причиной первичного гипогонадизма у женщин является дисгенезия гонад, прежде всего синдром Тернера, а также «чистая» форма дисгенезии гонад.

Генетически обусловленные пороки развития яичников формируются в результате количественных и структурных аномалий половых хромосом. Подобные хромосомные нарушения возникают в ходе мейоза ооцитов или деления уже оплодотворенной яйцеклетки. Известны и подробно описаны *количественные и качественные хромосомные нарушения*. К количественным дефектам следует отнести потерю хромосомы (анеуплоидию — содержание в клетке числа хромосом, не кратного основному набору, неполный набор — 45,XO) и лишнюю хромосому (трисомия — 47,XXX). К качественным дефектам могут быть отнесены мозаицизм (разные клоны клеток с разным набором хромосом: 45,XO/46,XY или 46,XX/46,XY); делеция (потеря участка хромосомы) и транслокация (перенос участка хромосомы, например участка Y-хромосомы на X-хромосому).

Среди других причин первичной аменореи, вызванной генетическими нарушениями, следует отметить *недостаточность 17α-гидроксилазы*. Данная патология наблюдается как при кариотипе 46,XX, так и при кариотипе 46,XY. Характерен женский фенотип (недо-

статочность 17 α -гидроксилазы — одна из причин мужского псевдогермафродитизма). При данной патологии в яичниках имеются примордиальные фолликулы, но в результате недостаточности фермента нарушен синтез половых гормонов. Это приводит к задержке полового развития.

К другим причинам яичниковой недостаточности следует отнести облучение яичников и химиотерапию алкилирующими соединениями. Если лечение проводят до менархе, возникает первичная аменорея. Яичниковая недостаточность часто наблюдается при галактоземии, инфекциях, инфильтративных и аутоиммунных процессах.

Вторичный гипогонадизм. Вторичный (*гипогонадотропный*) гипогонадизм возникает при нарушении секреции гонадолиберина в гипоталамусе или гонадотропных гормонов в аденогипофизе.

Конституциональная форма задержки полового развития является наиболее частой причиной вторичного гипогонадизма.

Эта форма среди прочих форм первичной аменореи составляет около 10%. Подобно конституциональной форме преждевременного полового развития, эта форма не является патологией в прямом смысле и, возможно, обусловлена генетическими причинами. При данной форме первичной аменореи пубертатный период как бы сдвинут во времени на более поздние сроки (развитие молочных желез, полового оволосения и менархе начинается в возрасте старше 16 лет). Отсроченное половое созревание часто встречается у народов, населяющих северные регионы, и носит конституциональный характер, что, очевидно, связано с климатическими, алиментарными факторами и имеет наследственную природу. Конституциональная форма первичной аменореи не требует лечения. При этом следует исключить другие возможные причины аменореи. Для дифференциальной диагностики уровня поражения наиболее информативно определение концентрации гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) в сыворотке крови, которая при конституциональной форме соответствует пубертатному возрасту. Важное диагностическое значение также имеет определение костного возраста по рентгенографической картине костей кисти, запястья и нижней трети предплечья. При конституциональной форме задержки полового развития костный возраст отстает от календарного на 2—4 года.

Церебральная форма вторичного гипогонадизма, приводящая к первичной аменорее, объединяет нарушения состояния гипоталамо-гипофизарной системы *функционального, генетического и/или органического характера*.

Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы могут возникать в результате:

- хронических инфекций и интоксикаций;
- дефектов питания;
- заболеваний печени и почек;
- нарушения всасывания в кишечнике.

Воздействие вышеперечисленных факторов в пубертатном периоде может тормозить развитие полового созревания.

Причины *генетического характера*, не относящиеся к качественным или количественным изменениям половых хромосом, также могут приводить к первичным нарушениям секреции гонадотропинов. Данные нарушения приводят к формированию т. н. *изолированного гипогонадотропного гипогонадизма* и проявляются в виде:

- мутации гена DAX-1, вызывающей изолированную гипогонадотропную недостаточность в сочетании с гипоплазией надпочечников;
- мутации гена, экспрессирующего клеточную дифференцировку аденогипофиза, проявляющейся гипогонадотропным гипогонадизмом в сочетании с дефицитом СТГ и вторичным гипотиреозом;
- мутации гена-рецептора к гонадотропин-рилизинг-гормону (ГнРГ), нарушающей рецепторное связывание ГнРГ с гонадотрофами аденогипофиза и приводящей к гипогонадизму. Известно не менее 3 мутаций подобного типа; их обнаруживают у 40% больных с наследственно-рецессивной формой гипогонадотропного гипогонадизма. Большинство случаев врожденного гипогонадотропного гипогонадизма являются спорадическими, хотя встречается и X-сцепленное наследование. Известны дефекты по меньшей мере двух аутосомных генов, приводящих к ГнРГ-недостаточности;
- мутации генов β -субъединиц ЛГ и ФСГ и их неспособности связываться с α -субъединицами данных гормонов, что приводит к нарушению биосинтеза гонадотропинов с клиническими проявлениями гипогонадизма.

Представленный перечень не отражает в полной мере возможных причин, приводящих к врожденному гипоталамо-гипофизарному гипогонадизму. В последние годы расширяются возможности молекулярно-генетического анализа, с помощью которого будет расшифрован клинический полиморфизм изолированной первичной гипоталамо-гипофизарной недостаточности.

Клиническая картина первичной аменореи в отсутствие вторичных половых признаков, обусловленная вторичным гипогонадизмом, характеризуется отсутствием менструаций, резким недоразвитием вторичных половых признаков, половых органов и евнухоидным телосложением. Соматические аномалии отсутствуют.

Диагностика проводится на основании данных анамнеза, осмотра и гинекологического исследования.

Первым этапом является дифференциальная диагностика с первичным гипогонадизмом, которая заключается в следующем:

- определение кариотипа (структура половых хромосом всегда нормальная — 46,XX);
- проведение УЗИ (яичники уменьшены в размерах, фолликулярный аппарат скудный);
- определение концентраций ФСГ, ЛГ и эстрадиола (E_2) в сыворотке крови (снижены);

- определение значений в сыворотке крови других тропных гормонов аденогипофиза: адренокортикотропного гормона — АКТГ, соматотропного гормона — СТГ, тиреотропного гормона — ТТГ (при мутациях генов возможны СТГ-дефицит, гипотиреоз и гипоплазия надпочечников);
- выполнение лапароскопии (определяются яичники маленьких размеров, в биоптате которых обнаруживают примордиальные и преантральные фолликулы). Проведение *функциональных проб* позволяет получить информативные данные об уровне поражения. Для вторичного гипогонадизма характерны:
- отрицательный результат пробы с прогестероном (менструальноподобная реакция на отмену не возникает);
- положительный результат пробы с эстрогенами и прогестинами в циклическом режиме (на отмену возникает менструальноподобная реакция);
- положительный результат пробы с гонадотропинами и ГнРГ (отмечаются УЗ-признаки роста фолликулов, это указывает на гипофизарно-гипоталамический уровень поражения).

Лечение пациенток с первичной аменореей при отсутствии вторичных половых признаков

Лечение таких пациенток преследует две цели:

1. Формирование вторичных половых признаков и индукция менструации.
2. По возможности — стимуляция овуляции.

Первая цель успешно достигается с помощью назначения препаратов для заместительной гормонотерапии (ЗГТ). ЗГТ не только оказывает положительное психологическое воздействие на организм женщины в целом, но также корректирует состояния, обусловленные гипоестрогенемией. Назначение ЗГТ оказывает лечебный и профилактический эффект на ЦНС, сердечно-сосудистую и костную системы.

Добиться овуляции и наступления беременности сложно, но возможно при введении ГнРГ в пульсирующем режиме или при терапии препаратами гонадотропинов (терапия длительная и требующая материальных затрат). При наступлении беременности необходима антенатальная диагностика аномалий развития плода (биопсия хориона, амниоцентез и др.).

После родов менструальный цикл восстанавливается редко, поэтому показана ЗГТ до возраста естественной менопаузы.

Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы могут возникать в результате:

- пороков развития;
- травм;
- опухолей;
- нарушений мозгового кровообращения;
- инфекций;
- инфильтративных изменений.

Одной из наиболее частых причин первичной аменореи, обусловленной органическими нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы, является *ольфак-*

тогенитальный синдром. Данная патология была впервые описана в 1944 г. F. Kallmann. Эта патология относится к весьма редким, однако в структуре первичных аменорей, обусловленных патологией гипоталамуса, занимает второе место по частоте. **Синдром Кальмана** характеризуется сочетанием вторичного гипогонадизма с первичной аменореей. Для данного синдрома патогномонична аносмия или гипосмия (отсутствие или резкое снижение обоняния).

Чтобы объяснить механизм развития синдрома Кальмана, напомним особенности эмбриогенеза и функциональной организации гипоталамо-гипофизарной системы. Для активации этой системы чрезвычайно важным является ГнРГ — продукт деятельности специфических нейронов, локализованных в аркуатных ядрах медиобазального гипоталамуса. Уникальное свойство этих нейронов, секретирующих ГнРГ, состоит в том, что они формируются совместно с обонятельными (*ольфакторными*) нейронами далеко за пределами гипоталамуса — в области назальной пластины. В процессе эмбриогенеза они мигрируют совместно с ольфакторными нейронами и нервами в различные отделы головного мозга. Контакт ольфакторных нейронов с передними отделами мозга достаточен для нормального развития обонятельных лукович. ГнРГ-нейроны мигрируют дальше, достигая медиобазального гипоталамуса. Процесс миграции происходит за счет нейрональных адгезивных молекул. Нарушение адгезивной функции ведет к аномальной локализации ГнРГ-нейронов. Клиническим проявлением нарушенных процессов миграции нейросекреторных нейронов и является синдром Кальмана, характеризующийся аменореей и аносмией.

Формирование медиобазального гипоталамуса и аркуатных ядер, в частности, детерминировано генетическими факторами. Генез заболевания — семейный, наследование — Х-сцепленное, рецессивное или аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью. На коротком плече Х-хромосомы могут быть выявлены дефекты гена, контролирующего адгезивный протеин, отвечающий за миграцию гонадолиберинсекретирующих нейронов в обонятельные луковичи и впоследствии в гипоталамус. На аутопсии в мозге выявляется частичная или полная агенезия обонятельных лукович. Кроме того, могут отсутствовать ГнРГ-нейроны в гипоталамусе, в связи с чем и развиваются гипогонадизм и аносмия.

Клиническая картина синдрома характеризуется евнухоидным телосложением, выраженным недоразвитием вторичных половых признаков и главное — аносмией или гипосмией, что и определяет диагноз.

Диагностика. При УЗИ выявляются гипоплазия матки и яичников со слабовыраженным фолликулярным аппаратом.

Гормональное исследование позволяет констатировать резкое снижение уровней ФСГ, ЛГ, Е₂. При проведении функциональных проб результат пробы с

прогестероном отрицательный, проб с эстрогенами и гестагенами — положительный. В ответ на введение гонадотропинов и ГнРГ отмечается увеличение размеров фолликулов, что указывает на центральный генез поражения системы репродукции.

Лечение синдрома Кальмана зависит от поставленной цели:

- для формирования вторичных половых признаков и профилактики остеопороза показана ЗГТ;
- для восстановления фертильности можно использовать введение в пульсирующем режиме (циклмат) экзогенных ГнРГ или препаратов гонадотропинов (результат сомнителен).

Прогноз для здоровья пациенток с синдромом Кальмана благоприятен при регулярном приеме препаратов ЗГТ до возраста менопаузы.

Не менее значимой причиной органических нарушений являются **опухоли гипоталамо-гипофизарной системы**. Чаще всего к задержке полового развития и, следовательно, к первичной аменорее приводят **краниофарингиомы**. Как правило, эти опухоли располагаются экстраселлярно и нарушают секрецию гонадолиберина или гонадотропных гормонов. Практически всегда снижение концентраций ЛГ и ФСГ сочетается с дефицитом прочих гормонов гипофиза.

Клиническая картина и неврологическая симптоматика зависят от локализации, типа, размера и скорости роста опухоли.

Кроме аменореи, часто отмечают головные боли, неврологические и офтальмологические симптомы.

Диагностика. Для диагностики выполняют КТ, МРТ и офтальмологические исследования. При подозрении на развитие краниофарингиомы на первом этапе диагностики должна быть произведена краниография.

Лечение. Метод лечения определяется нейрохирургом. Реабилитация после операции заключается в назначении ЗГТ с учетом выпадения функции аденогипофиза.

Все описанные выше церебральные формы первичной аменореи имеют однотипные клинические проявления и характеризуются евнухоидным телосложением, значительным недоразвитием наружных и внутренних половых органов, существенным недоразвитием или отсутствием вторичных половых признаков. При проведении гормональных исследований определяются низкие уровни гонадотропинов и половых гормонов.

Любые формы **первичной аменореи с центральным поражением регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси** являются **гипогонадотропными**. Данная особенность является их основным отличием от **первичных аменорей с поражением периферии (гонад)**, характеризующейся **гипергонадизмом**.

Первичная аменорея при наличии вторичных половых признаков (первичная аменорея без задержки полового развития)

Первичную аменорею без задержки полового развития (с типично женским фенотипом) можно разделить на две большие группы:

- аменорея, обусловленная органической патологией половых органов;
- аменорея без патологии половых органов.

Аменорея вследствие органической патологии половых органов наблюдается при агенезии матки или влагалища или появлении в них перегородок, препятствующих оттоку крови. Так, к аменорее приводит любая сегментарная агенезия производных мюллеровых протоков. Чаще всего наблюдаются атрезия девственной плевы, поперечная перегородка влагалища, агенезия тела или шейки матки, а также агенезия влагалища. При синдроме **Майера—Рокитанского—Кюстнера** помимо пороков развития половых органов имеются пороки развития почек и/или скелета. Так, у 40% больных наблюдается удвоение мочевыводящих путей, у 12% — аномалии скелета, у 15% — односторонняя агенезия почки.

Клинически нарушения оттока крови из матки при функционирующем эндометрии проявляются циклическими болями внизу живота и аменореей. При этом развиваются гематокольпос, гематометра и гемоперитонеум.

Отсутствие видимой патологии при физикальном обследовании не исключает пороков развития. Так, одной из причин первичной аменореи является аплазия эндометрия, которая может быть диагностирована только при инструментальном исследовании.

Одной из нестандартных ситуаций, сопровождающихся первичной аменореей на фоне наличия вторичных половых признаков, является **тестикулярная феминизация**. Данное состояние характеризуется **полной резистентностью к андрогенам**. При синдроме тестикулярной феминизации наблюдается женский фенотип при кариотипе 46,XY и первичная аменорея.

Наличие Y-хромосомы определяет развитие яичек, секретирующих фактор регрессии мюллеровых протоков. В связи с этим не происходит развития матки и маточных труб. Яички, как правило, локализируются в паховых каналах или брюшной полости. При физикальном обследовании выявляются слепо заканчивающееся влагалище, скудное подмышечное и лобковое оволосение. Характерно неполное телархе. При тестикулярной феминизации повышен риск злокачественных опухолей яичек, в связи с чем показано их оперативное удаление после завершения полового созревания.

Аменорея без патологии половых органов может быть обусловлена эндокринными нарушениями различного генеза, а также ятрогенными причинами (прием лекарственных препаратов, лучевая и химиотерапия, дефицит массы тела).

Вторичная аменорея

Вторичная аменорея возникает после периода нормального или нарушенного менструального цикла. При этой форме аменореи не наблюдается нарушений развития вторичных половых признаков, поскольку пубертатный период протекает в соответствующих нормам возрастных пределах — 12—16 лет.

В отличие от первичной вторичная аменорея составляет в структуре аменорей 85%. Вторичная аменорея является наиболее частым симптомом гормональных нарушений функции яичников, надпочечников, щитовидной железы, гипофиза. На долю вторичных аменорей, обусловленных функциональными нарушениями экстрагонадных эндокринных желез, приходится более 50%. Вторичная аменорея также может быть следствием экстрагенитальных заболеваний, не входящих в компетенцию гинекологов. К таким заболеваниям относятся опухоли головного мозга, различные психические заболевания, хронические инфекции. В подобных случаях вторичная аменорея является для женщин одним из симптомов, отодвигающих на второй план течение основного заболевания, в силу чего пациентки изначально обращаются к врачам-гинекологам.

Вторичную аменорею можно условно разделить на три большие группы: **маточную, овариальную (яичниковую) и гипоталамо-гипофизарную.**

К **маточной форме** аменореи следует относить:

1. Атрофию цервикального канала.
2. Внутриматочные синехии (синдром Ашермана).

Эти патологические формы вторичной аменореи являются, как правило, следствием травматических внутриматочных вмешательств (аборты, роды, операции). В первом случае нарушается проходимость цервикального канала, во втором — повреждается базальный слой эндометрия с образованием спаек и частичной, реже полной облитерацией полости матки.

Клинические проявления вторичной маточной аменореи аналогичны таковым при синдроме Майера—Рокитанского—Кюстнера. Нарушение оттока крови из матки при функционирующем эндометрии также проявляется циклическими болями внизу живота и аменореей. При этом развиваются гематометра и гемоперитонеум.

Диагноз устанавливается на основании типичного анамнеза, визуализации непроходимости цервикального канала, подтвержденной при зондировании или обнаружении внутриматочных синехий при УЗИ, гистерографии и гистероскопии. Гормональная функция яичников при данной форме вторичной аменореи не нарушена. Концентрации гонадотропных и половых гормонов в сыворотке крови имеют циклический характер и варьируют в пределах физиологической нормы. *Исходя из состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, данная форма вторичной аменореи имеет нормогонадотропный характер.*

Лечение хирургическое; рекомендуется бужирование цервикального канала, гистерорезектоскопия в предполагаемые дни менструаций с иссечением синехий, каутеризация или воздействие лазером.

Ранее после разрушения внутриматочных синехий в полость матки вводили внутриматочный контрацептив (ВМС) для профилактики их повторного образования. В последующем от использования ВМС отказались, поскольку они сами по себе могут способствовать образованию синехий.

Заслуживает внимания предложение об использовании детского катетера Фоля с заполнением его 3 мл жидкости и оставлением в полости матки на 7 дней. В послеоперационном периоде необходимо назначать антибиотики широкого спектра действия и циклическую гормонотерапию в течение 2—3 менструальных циклов. Если причиной заболевания является инфекция, то показана соответствующая специфическая антибактериальная терапия. Иногда внутриматочные вмешательства приходится проводить повторно.

Большую группу вторичных аменорей составляют **овариальные (яичниковые) формы.**

Исходя из состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, все формы вторичных аменорей яичникового генеза имеют гипергонадотропный характер.

Частота **яичниковых форм** аменорей составляет 2% от числа всех вторичных аменорей. Основными причинами недостаточности функции яичников после завершения полового развития могут являться генетические нарушения и ятрогенные факторы, инфекции, аутоиммунные заболевания, галактоземия, синдром резистентных яичников и собственно идиопатическая яичниковая недостаточность. Преждевременная менопауза наблюдается у пациенток при кариотипе 47,XXX и делеции X-хромосомы. В некоторых семьях данная особенность наследуется доминантно. У пациенток с мозаицизмом при наличии клеток с кариотипом 45,X или 46,XY преждевременная менопауза начинается до 30 лет. К атрезии фолликулов и вторичной яичниковой недостаточности приводят лучевая и химиотерапия, нарушение кровоснабжения яичников во время оперативных вмешательств, инфекции. Для кастрации достаточно облучить яичники в суммарной дозе 8 Гр. Яичниковая недостаточность может быть частью аутоиммунного полигландулярного синдрома.

Наиболее важными для акушеров-гинекологов проблемами являются синдром резистентных яичников и идиопатическая яичниковая недостаточность.

Синдром резистентных яичников (синдром Сэвиджа)

Синдром резистентных яичников представляет собой комплекс патологических симптомов, возникающих у женщин моложе 36 лет и характеризующийся вторичной аменореей, бесплодием, нормальным развитием вторичных половых признаков, макро- и микроскопически неизменными яичниками и высоким уровнем гонадотропинов. Это так называемые немые — нечувствительные, или резистентные, яичники.

Частота синдрома резистентных яичников колеблется в интервале 2—10% от числа всех форм.

Причины развития синдрома резистентных яичников не установлены. В качестве гипотез обсуждаются:

1. **Аутоиммунная теория**, согласно которой гипергонадотропная аменорея может наблюдаться в сочетании с такими аутоиммунными заболеваниями, как

тиреоидит Хашимото, миастения, гипопаратиреоз, злокачественная анемия, алопеция, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура.

При этом не было выявлено различий в уровнях иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови больных с синдромом резистентных яичников в сочетании с аутоиммунными заболеваниями и без них. В то же время сыворотка крови больных с аутоиммунными заболеваниями оказала выраженное блокирующее влияние на связывание ФСГ с рецепторами. Редкие случаи спонтанного восстановления менструального цикла и наступления беременности предполагают роль и частичной аутоиммунной атаки.

При гистологическом исследовании ткани яичников у больных с аутоиммунными заболеваниями в развивающихся фолликулах обнаруживают лимфоцитарную инфильтрацию.

2. Резистентность яичников к большим концентрациям эндогенных гонадотропинов позволяет предположить *аномалию молекул ФСГ или отсутствие его биологической активности*. Установлено, что существуют иммунологически (определяемые радиоиммунологическим методом) и онтологически активные гонадотропины. Вполне возможно, что определяемые в сыворотке крови гонадотропины обладают лишь иммунологической активностью. В связи с этим необходимо определять биологическую активность гонадотропинов у пациенток с синдромом резистентных яичников.

3. Предполагается существование в фолликулярной жидкости фактора, тормозящего связывание ФСГ с рецепторами на клетках гранулезы — *ингибитора связывания ФСГ*. Этот фактор является полипептидом и содержится не только в фолликулярной жидкости, но и в крови. Возможно, именно он и блокирует действие гонадотропинов на фолликулярные клетки.

Данную гипотезу подкрепляют сведения о точечной мутации гена рецептора к ФСГ в финской популяции женщин с нормальным набором хромосом. Эта мутация наблюдалась у трети женщин со вторичной гипергонадотропной аменореей. При УЗИ у этих женщин выявлены небольшие яичники с фолликулами. Известно, что в Финляндии число наследственных заболеваний увеличено. Подобные мутации не были выявлены у женщин других национальностей. Установлены также точечные мутации гена ЛГ-рецептора и изменения на длинном плече X-хромосомы, где контролируется сохранение запаса фолликулов от ускоренной атрезии.

Более точное понимание патогенеза синдрома резистентных яичников может быть получено в результате определения состояния генов, кодирующих различные события в процессе фолликулогенеза.

Клиническая картина. Анализ генеалогических данных показал, что в родословных больных с синдромом резистентных яичников отмечались гипергонадотропная первичная аменорея (25%), тиреоидит Хашимото (3,8%), вторичная аменорея (11%), олигоменорея (11%). При цитогенетическом исследовании содержа-

ния полового хроматина и кариотипа патологии не выявлено.

У 85% больных, страдающих синдромом резистентных яичников, при рождении отмечалась низкая масса тела, а также большое число перенесенных заболеваний в детстве (сочетание 3—6 инфекционных заболеваний в течение короткого периода времени).

Первая менструация у этих больных, как правило, наступала своевременно. Аменорея появлялась через 5—10 лет после менархе, однако у 84% больных в дальнейшем отмечались эпизодические менструации. Беременности и роды были лишь у 5% пациенток.

Как правило, это женщины правильного телосложения, удовлетворительного питания, с хорошо развитыми вторичными половыми признаками. У них отмечаются редкие приливы жара. Молочные железы хорошо развиты, часто диагностируется железисто-кистозная мастопатия. У пациенток с синдромом резистентных яичников периодически бывают редкие эпизоды спонтанных менструаций.

К основным диагностическим критериям синдрома резистентных яичников относятся:

- вторичная аменорея;
- эпизодические приливы жара;
- менструальноподобные выделения из половых путей;
- высокие концентрации ФСГ и ЛГ в плазме крови, нередко концентрация ЛГ выше, чем ФСГ;
- низкие уровни эстрогенов в плазме крови;
- результаты первой пробы с прогестероном чаще положительные, второй и третьей — отрицательные;
- результаты проб с эстрогенами и гестагенами в циклическом режиме положительные;
- при УЗИ и лапароскопии визуализируются яичники и матка средних или несколько уменьшенных размеров, в яичниках определяются фолликулы;
- в биоптатах яичников обнаруживают примордиальные и преантральные фолликулы.

Установлено, что реакция гонадотропной функции гипофиза на введение ГнРГ и эстрогенов имеет адекватный характер. Введение эстрогенов сопровождается снижением уровня ФСГ, а в ответ на введение ГнРГ происходит увеличение концентраций ФСГ и ЛГ. Результаты данной пробы указывают на сохранность механизмов обратной связи между гипоталамо-гипофизарной системой и гонадами.

Лечение. Целесообразность назначения пациенткам с синдромом резистентных яичников эстрогенов не вызывает сомнений. Блокада эндогенных гонадотропинов эстрогенами способствует rebound-эффекту после отмены последних. Назначение эстрогенов приводит к увеличению количества гонадотропных рецепторов в яичниках и усиливает таким образом реакцию фолликулов на эндогенные гонадотропины.

Данные об эффективности лечения синдрома резистентных яичников гонадотропинами противоречивы. Имеются данные об увеличении размеров фолликулов

на фоне введения ФСГ и ЛГ, а также о наступлении менструальноподобной реакции.

Для нормализации менструального цикла и профилактики метаболических нарушений показано назначение циклической комбинированной ЗГТ (дивина, климен, климонорм, премелла-цикл, трисеквенс, фемостон). В последующем, в возрасте старше 50 лет, показана комбинированная ЗГТ в непрерывном режиме для исключения менструальноподобной реакции (клиогест, климодиен, премелла-плюс, ливиял).

Всем пациенткам старше 40 лет необходимо ежегодное обследование состояния молочных желез (маммография), гениталий (УЗИ), костной ткани (денситометрия), определение уровней холестерина и липопротеинов в крови.

Беременность у пациенток с синдромом резистентных яичников возможна лишь при ЭКО с использованием донорской яйцеклетки.

Идиопатическая яичниковая недостаточность

Для характеристики данного патологического состояния существует множество синонимов: *преждевременный климакс, преждевременная менопауза, преждевременная недостаточность яичников, синдром истощения яичников*.

Термин «преждевременная недостаточность яичников» (*premature ovarian failure*) был предложен для характеристики вторичной аменореи, сопровождающейся увеличением уровня гонадотропинов, дефицитом половых гормонов и бесплодием у женщин моложе 36 лет. Данный термин указывает на наличие патологического процесса в яичниках, но не раскрывает его сущность. Кроме того, указание на недостаточность функции любого органа всегда предполагает возможность ее компенсации при проведении патогенетической терапии. У больных с идиопатической яичниковой недостаточностью терапия, направленная на стимуляцию функции яичников, как правило, неэффективна, так как процесс необратим. Именно учитывая необратимость изменений овариальной ткани, было предложено для характеристики данного состояния использовать термин «синдром истощения яичников».

Таким образом, *синдром истощения яичников* представляет собой комплекс патологических симптомов (вторичная аменорея, бесплодие, приливы жара к голове и верхней части туловища, повышенная потливость и др.), возникающих у женщин моложе 38 лет и имевших в прошлом нормальные менструальную и репродуктивную функции.

Патогенез синдрома изучен недостаточно. Для объяснения причин истощения фолликулярного аппарата существует несколько гипотез:

Генетические аномалии, приводящие к гибели ооцитов и фолликулов, число которых уже при рождении уменьшено.

Анализ генеалогических данных показал, что у 46% больных родственницы первой и второй степени родства отмечали нарушение менструального цикла:

аменорею, олигоменорею, позднее менархе и часто преждевременный или ранний климакс (38—42 года). Эти данные указывают на семейную концентрацию генов, ответственных за проявление патологического состояния. По-видимому, на фоне неполноценного генома любые экзогенные воздействия (инфекция, интоксикация, стрессы и пр.) могут способствовать атрезии фолликулярного аппарата яичников.

Аутоиммунные нарушения, на что указывает частое сочетание синдрома истощения яичников с такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, тиреоидит Хашимото, аплазия тимуса.

Токсические и инфекционные причины в антенатальном периоде и в раннем детстве: вирусные инфекции, паротит и краснуха, гипо-, авитаминозы, воздействие радиации и химических агентов.

Дефекты структур гонадотропинов и их действия: биологически неактивные гонадотропины вследствие дефектов α - и β -субъединиц; нарушения пострецепторного действия гонадотропинов.

Установлено, что в возникновении синдрома истощения яичников играют роль множество как средовых, так и наследственных факторов. У подавляющего большинства (90%) пациенток воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды констатировано еще в период внутриутробного развития, в пре- и пубертатном периодах. Это токсикозы и экстрагенитальная патология у матери, высокий инфекционный индекс в детстве, голодание. Начало заболевания часто манифестирует после тяжелых стрессовых ситуаций, инфекционных заболеваний, воздействия облучения или химических веществ.

Клиническая картина. Первым симптомом заболевания является вторичная аменорея, развившаяся в возрасте моложе 38 лет. Через 1—2 мес после прекращения менструаций развивается картина эстрогендефицитного состояния (приливы жара, слабость, головные боли, боли в сердце, снижение трудоспособности). На фоне хронической гипоестрогении развиваются урогенитальные расстройства и поздние обменные нарушения (остеопороз, повышение атерогенных фракций липидов).

О резком снижении функции яичников свидетельствуют и данные гормональных исследований (концентрация эстрадиола снижена, значения ЛГ и ФСГ высокие).

У подавляющего большинства больных отмечается уменьшение размеров матки и резкое истончение эндометрия.

При УЗИ выявляется значительное уменьшение размеров яичников. При лапароскопии обнаруживаются маленькие морщинистые яичники желтоватого цвета, фолликулы не просвечивают. При гистологическом исследовании биоптатов яичников фолликулы не обнаруживаются.

Проведение прогестероновой пробы не дает положительных результатов у всех больных с синдромом истощения яичников. Это обусловлено как недостаточной

эстрогенной насыщенностью, так и атрофическими изменениями в эндометрии. На фоне пробы с эстрогенами и гестагенами, проводимой в циклическом режиме, у всех больных отмечается улучшение общего состояния и появление менструальноподобной реакции в течение 5 дней после завершения пробы. Результаты гормональных проб свидетельствуют о выраженной гипопункции яичников на фоне сохраненной чувствительности и функциональной активности эндометрия.

На фоне введения эстрогенов у пациенток с синдромом истощения яичников снижается секреция гонадотропных гормонов, что свидетельствует о сохранности и функционировании механизмов обратной связи между гипоталамо-гипофизарными структурами и половыми стероидами.

В ответ на введение ГнРГ отмечается увеличение исходно повышенных концентраций ФСГ и ЛГ. Таким образом, стимулирующее влияние экзогенного ГнРГ у больных с синдромом истощения яичников аналогично таковому у здоровых женщин. Несмотря на значительное повышение уровня гонадотропинов после введения ГнРГ, усиления «приливов» не наблюдается. Следовательно, при синдроме истощения яичников резервные способности гипоталамо-гипофизарной системы сохранены. Это позволяет полагать, что повышение секреции гонадотропных гормонов у больных с синдромом истощения яичников возникает вторично, в ответ на резкое снижение гормональной функции яичников в результате истощения фолликулярного аппарата и прекращения секреции ингибина.

Основными диагностическими критериями синдрома истощения яичников следует считать:

- значительное повышение уровня гонадотропинов (особенно ФСГ);
- резкое снижение концентрации эстрогенов в сыворотке крови;
- уменьшение размеров яичников, выявляемое при УЗИ.

Таким образом, синдром истощения яичников следует рассматривать как мультифакторную патологию, результатом которой являются дегенеративные изменения в фолликулярном аппарате яичников. Важно отметить, что механизм гибели ооцитов и фолликулов при синдроме истощения яичников отличается от такового при физиологической менопаузе. При физиологическом климаксе оставшиеся к моменту менопаузы фолликулы атрофируются и подвергаются апоптозу в течение 3—4 лет постменопаузального периода. Именно с постепенным истощением фолликулярного аппарата во время физиологической перименопаузы связаны редкие спонтанные периоды восстановления менструаций и даже овуляции. Отсюда — поздние самопроизвольные беременности и возможность стимуляции суперовуляции с помощью ЭКО. При синдроме истощения яичников это невозможно.

Таким образом, вторичную аменорею и проявления климактерического синдрома у женщин моложе 38 лет

следует расценивать не как преждевременное наступление менопаузы, а как патологическое состояние — синдром истощения яичников.

Лечение. Поскольку в генезе синдрома истощения яичников основная роль принадлежит истощению фолликулярного аппарата яичников, лечение, направленное на стимуляцию функции яичников, нецелесообразно и небезопасно для здоровья женщины. Пациентки с синдромом истощения яичников нуждаются в обязательном назначении препаратов ЗГТ до возраста естественной менопаузы. Предпочтение следует отдавать препаратам, содержащим натуральные эстрогены и гестагены (дивина, климен, климонорм, премеллацикл, фемостон, трисеквенс).

Прогноз в отношении восстановления менструальной и репродуктивной функций неблагоприятный.

Пациентки с синдромом истощения яичников подлежат обязательному диспансерному наблюдению до возраста естественной менопаузы и старше.

Ввиду того, что дочери пациенток с синдромом истощения яичников нередко наследуют это заболевание, следует ориентировать их на раннюю беременность и роды.

Ятрогенные формы яичниковой аменореи

В переводе термин «ятрогенный» означает: обусловленный неосторожными высказываниями или поведением врачей (iatros — врач). Первоначально этот термин относился к психогенным заболеваниям. В настоящее время он употребляется также для обозначения патологии, вызванной лекарственными препаратами, химическими или физическими методами лечения, использованными неадекватно в силу незнания или жизненной необходимости. Примером может служить возникновение вторичной аменореи на фоне применения глюкокортикоидных препаратов при лечении тромбоцитопении (болезни Верльгофа), антидепрессантов при лечении психических заболеваний и длительного приема гормональных контрацептивов (так называемый синдром гиперторможения яичников). К ятрогенным яичниковым формам следует относить вторичные аменореи, возникающие после применения лучевой и химиотерапии по поводу злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста. В результате применения лучевой терапии резистентность яичников с последующим восстановлением их функции через несколько лет аменореи развивается у 2/3 пациенток, а дегенерация фолликулов с полным истощением яичников — у 1/3. Применение комбинированной химиотерапии (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил) также оказывает повреждающее воздействие на яичники. Так, у 2/3 пациенток, получавших химиотерапию по поводу рака молочной железы, развивается вторичная яичниковая аменорея. К сожалению, прогнозировать реакцию яичников на химиотерапию не представляется возможным. В последние годы интенсивно изучается возможность защиты яичников у пациенток данной группы. За рубежом перед прове-

дением лучевой и химиотерапии у пациенток с онкологической патологией производят взятие яйцеклеток с целью их последующего использования в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Вторичные аменореи церебрального (гипоталамо-гипофизарного) генеза являются наиболее распространенной формой аменорей и, как правило, характеризуются как **гипогонадотропные**.

Изменения в гипоталамо-гипофизарной системе, угнетающие гонадотропную функцию гипофиза, могут иметь как функциональный, так и органический характер.

Функциональные формы вторичных аменорей гипоталамо-гипофизарного генеза

К функциональным формам вторичных аменорей гипоталамо-гипофизарного генеза относится **аменорея на фоне потери массы тела**.

Данное патологическое состояние, как правило, развивается у 15—18-летних подростков с неустановившимся менструальным циклом на фоне соблюдения так называемой косметической диеты.

Известно, что жировая ткань является местом синтеза и метаболизма половых гормонов. У девочек-подростков жировая ткань не только принимает участие в пубертатном развитии и поддержании необходимого уровня эстрогенов в сыворотке крови, но и определяет время менархе.

Для менархе необходима определенная «критическая» масса тела (44—46 кг), при которой количество жировой ткани должно составлять не менее 17%.

Для становления полноценного овуляторного менструального цикла доля жировой ткани должна увеличиться до 22%. Быстрое снижение массы тела с потерей 10—15% жировой ткани может приводить к аменорее.

Возможно, что определенную роль в развитии аменореи на фоне потери массы тела играет лептин — белковое соединение, образующееся в адипоцитах. Лептин является важнейшим регулятором энергетического обмена. Уровень лептина прямо коррелирует с процентным содержанием жировой ткани. Снижение массы тела на 10% уменьшает концентрацию лептина в 2 раза. Механизм регулирующего влияния лептина на секрецию люлиберина и функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы до сих пор не известен, однако в эксперименте на приматах установлено, что дефицит лептина вызывает нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы по типу гипогонадотропной аменореи.

Мотивацией для потери массы тела у девушек могут быть замечания сверстников или желание достичь «идеальной фигуры», соответствующей параметрам фотомодели или популярной актрисы. Помимо диеты девушки нередко используют диуретические и/или аноректические средства, очистительные клизмы, искусственную рвоту и большие физические нагрузки.

Клиническая картина. Как правило, пациентки данной группы характеризуются сильным волевым

характером, отличной учебой, стремлением к лидерству и категорически отрицают факт соблюдения косметической диеты или голодания. На фоне продолжающейся потери массы тела могут развиваться такие осложнения, как гипотония, брадикардия, гипотермия, гипогликемия. При вмешательстве родителей нередко возникают конфликты в семье, немотивированная агрессивность, бессонница, депрессия. В последующем может развиваться полное отвращение к пище, вид и прием которой провоцируют рвоту.

При продолжающейся потере массы тела и отрицательной динамике в психическом состоянии пациенток необходимо направлять на консультацию к психоневрологу. В противном случае невинное на первый взгляд снижение массы тела может трансформироваться в **нервную анорексию** — психическое заболевание, требующее дифференциальной диагностики с шизофренией.

Диагностика аменореи на фоне потери массы тела основывается прежде всего:

- на данных анамнеза и внешнем виде пациентки: резкая худоба, сухая кожа, дряблые молочные железы;
- совпадении по времени появления аменореи с потерей массы тела;
- снижении уровней ЛГ, ФСГ и E_2 в плазме крови;
- несоответствии размеров матки возрасту при УЗИ.

Результат пробы с прогестинами может быть как положительным, так и отрицательным в зависимости от длительности аменореи и степени гипозестрогении. Результат пробы с эстрогенами и гестагенами положительный. Результат пробы с ГнРГ положительный — при УЗИ размеры яичников не изменены, фолликулярный аппарат четко визуализируется.

Лечение. Важную роль в терапии пациенток с аменореей, развившейся на фоне снижения массы тела, приобретает беседа с объяснением и обсуждением ведущей причины заболевания. Пациенткам следует рекомендовать полноценное дробное питание, витаминотерапию, особенно витамины группы В, С и Е.

При отсутствии лечебного эффекта на фоне восстановления массы тела показано назначение циклической заместительной гормонотерапии с использованием препаратов, назначаемых в постменопаузе (дивина, климонорм, климен, фемостон, премелла-цикл). Продолжительность ЗГТ должна составлять не менее 3 мес.

В литературе имеются рекомендации о назначении пациенткам с аменореей на фоне снижения массы тела стимулирующей терапии кломифеном в 5—9-й дни цикла в дозировке, не превышающей 75 мг/сут. Учитывая наличие у пациенток с аменореей исходной гипозестрогении, а также антиэстрогенный эффект кломифена, высокая эффективность предложенной терапии кажется весьма сомнительной.

Важно отметить, что **применение гормональных контрацептивов** с целью регуляции менструальной функции у пациенток данной группы **абсолютно противопоказано!**

Прогноз благоприятный для восстановления регулярных менструальных циклов и генеративной функции.

Аменорея психогенная

К типичным функциональным гипоталамо-гипофизарным аменореям относится аменорея, вызванная стрессом, — так называемая **психогенная аменорея**. Данная форма патологии характеризуется повышением функции коры надпочечников, снижением синтеза ФСГ, ЛГ и, соответственно, половых стероидов.

Относительно возможных механизмов развития психогенной аменореи существуют две основные гипотезы.

Первая из них объясняет развитие психогенной аменореи повышенной активностью опиоидергической системы и синтезом пролактина. Эту гипотезу подтверждает способность налтрексона (антагониста рецепторов эндогенных опиоидных пептидов) восстанавливать нормальные менструальные циклы.

Согласно второй гипотезе, психогенная аменорея обусловлена повышением синтеза кортикотропин-рилизинг-гормона и активности коры надпочечников на фоне стресса.

Диагностика не представляет сложностей, так как наступлению аменореи всегда предшествует стрессовая ситуация. Концентрации гонадотропинов и эстрогенов низкие, в ряде случаев отмечаются повышенные значения АКТГ и кортизола. Результат эстроген-гестагеновой пробы положительный. При МРТ органических изменений головного мозга не диагностируется. Типичным примером психогенной аменореи является аменорея военного времени у женщин блокадных городов.

Лечение в первую очередь должно быть направлено на ликвидацию стрессового фактора и снижение реакции на него с помощью психотерапии и «малых» транквилизаторов. При длительной аменорее (более 6 мес) показано применение низкодозированных препаратов для ЗГТ. Для восстановления фертильности показана терапия, стимулирующая гипоталамо-гипофизарную систему: агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) в импульсном режиме или препараты ФСГ и ЛГ.

Прогноз, как правило, благоприятный и во многом зависит от длительности воздействия стрессового фактора, психологических особенностей личности пациента и исходного состояния здоровья.

Аменорея при чрезмерной физической нагрузке

Аменорея при чрезмерной физической нагрузке, часто наблюдаемая у спортсменок и балерин, также относится к гипоталамо-гипофизарной. При данной форме аменореи наблюдается сочетание двух факторов — психогенного и дефицита массы тела.

Важную роль в торможении синтеза ГнРГ гипоталамусом играет повышенный синтез эндорфинов, пролактина, соматостатина и кортикотропин-ри-

лизинг-гормона в ответ на стрессовые ситуации. Немаловажную роль играет также дефицит массы тела, что ведет к нарушению синтеза лептина адипоцитами.

Диагноз не представляет затруднений с учетом занятий и стиля жизни пациенток: физические, психические нагрузки и дефицит питания. Уровни гонадотропинов и эстрогенов значительно снижены, концентрации АКТГ, кортизола и СТГ повышены. Результаты проб с эстрогенами и гестагенами и ГнРГ положительные. При МРТ органические изменения гипофиза отсутствуют.

Лечение. Основное — это изменение стиля жизни: восстановление массы тела, снижение физических нагрузок, прием «малых» транквилизаторов, низкодозированной ЗГТ (после восстановления массы тела).

В настоящее время одной из наиболее распространенных форм вторичной функциональной аменореи является **синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза (ятрогенная форма)**, в дальнейшем именуемый как **синдром гиперторможения**. Возникает он на фоне длительного (от года и более) приема препаратов гормональной контрацепции — комбинированных оральных контрацептивов (КОК) — и реализуется в виде вторичной аменореи после их отмены. Значительное увеличение частоты синдрома гиперторможения обусловлено широким внедрением в повседневную жизнь КОК. К сожалению, многие пациентки начинают прием КОК самостоятельно, принимают препараты сколь угодно длительно и не обращают внимания на такие грозные осложнения гормональной контрацепции, как гипоменструальный синдром. На самом деле развитие гипоменструального синдрома на фоне приема КОК является самым первым тревожным сигналом гиперторможения гонадотропной функции гипофиза и гипоплазии эндометрия. Наибольшее опасение развитие гипоменструального синдрома на фоне приема КОК должно вызывать у женщин с низкой массой тела. Констатация вышеперечисленных симптомов является абсолютным показанием к отмене гормональной контрацепции. Как правило, синдром гиперторможения наблюдается в течение более чем 3 мес после отмены гормональных контрацептивов или в течение 12 мес после последней инъекции Депо-провера. В англоязычной литературе данная форма вторичной аменореи называется *post pill amenorrhea*, т. е. аменорея после лекарственных препаратов. Таким образом, синдром гиперторможения развивается на фоне или после приема гормональных препаратов, одним из основных механизмов действия которых является торможение секреции ГнРГ.

Установлено, что синдром гиперторможения чаще развивается у женщин, в анамнезе которых имеются указания на позднее менархе и длительную дисфункцию яичников, а также у женщин, принимающих одновременно с гормональными средствами препараты фенотиазинового ряда, резерпин, антидепрессанты и наркотики.

Относительно механизма возникновения синдрома гиперторможения существуют различные точки зрения. По мере расширения представлений о влиянии гормональных контрацептивов на различные звенья системы репродукции изменяется и концепция патогенеза синдрома гиперторможения.

При гистологическом исследовании эндометрия пациенток, принимавших в течение нескольких лет КОК, обнаружены гипопластические процессы, неактивная пролиферация или даже атрофия функционального слоя. Кроме того, у ряда больных выявлялся фиброз эндометрия с гистероскопической картиной, напоминающей внутриматочные синехии (синдром Ашермана). Механизм возникновения выраженных атрофических изменений эндометрия при синдроме гиперторможения не совсем ясен. Возможно, у этих больных изначально имелась функциональная неполноценность эндометрия и/или рецепторопатия.

Для выяснения анатомо-функционального состояния яичников при синдроме гиперторможения производили лапароскопию и определяли содержание половых стероидов в сыворотке крови. При лапароскопии было выявлено значительное (в 2 раза) уменьшение размеров яичников, сочетающееся с заметным утолщением капсулы и уменьшением числа примордиальных фолликулов.

Несмотря на выявленные изменения в яичниках, введение соответствующих доз экзогенных гонадотропинов (под контролем определения уровня эстрогенов) вызывало овуляцию. Таким образом, возникновение аменореи после отмены гормональных контрацептивов нельзя объяснить уменьшением чувствительности ткани яичников к гонадотропинам.

У 90% женщин с синдромом гиперторможения диагностированы уменьшенные размеры турецкого седла. По-видимому, гипофиз малых размеров более чувствителен к тормозящему воздействию различных лекарственных средств.

На фоне синдрома гиперторможения секреция гонадотропинов (ФСГ и ЛГ), как правило, снижена, овуляторных пиков не наблюдается. Нельзя исключить, что синдром гиперторможения развивается в результате избирательной гипоталамо-гипофизарной недостаточности под влиянием длительного непрерывного медикаментозного торможения секреции гонадотропинов, остающегося и после их отмены. Отрицательное влияние синдрома гиперторможения на яичники и матку является вторичным. Вполне вероятно, что в случаях возникновения синдрома гиперторможения изначально имеет место недиагностированная недостаточность гипоталамо-гипофизарной системы. Косвенным подтверждением данного предположения является положительный эффект от лечения гонадотропинами.

Клинической особенностью синдрома гиперторможения является вторичная аменорея без соматических проявлений гипозестрогении («приливы», гипергидроз

и пр.), возникающая после отмены гормональных контрацептивов, Депо-провера или аГнРГ.

Диагностика. Решающее значение имеет анамнез с указанием на прием препаратов, тормозящих секрецию гонадотропинов.

Результат пробы с прогестагенами может быть как положительным, так и отрицательным. Результат пробы с эстрогенами и гестагенами, как правило, положительный. Уровни ФСГ, ЛГ, E_2 в сыворотке крови снижены.

При УЗИ размеры матки и яичников уменьшены.

Лечение. Патогенетическая терапия синдрома гиперторможения проводится с помощью кломифена и гонадотропинов. Кломифен более эффективен при нормальном и незначительно сниженном уровне эстрогенов. Доза кломифена составляет 50—150 мг/сут (как правило, больше 50 мг не требуется) в течение 5 дней — с 5-го по 9-й день менструальноподобной реакции. Лечение проводят в течение 1—3 циклов.

Лечение можно начинать и с назначения гонадотропинов (пергонал, профази, меногон, хорионический гонадотропин — ХГ и др.), особенно для восстановления фертильности.

Хорошие результаты можно получить и при назначении циклической гормонотерапии (ЗГТ).

Прогноз благоприятный. У 70% больных менструальные циклы восстанавливаются самостоятельно.

Реальной **профилактикой** синдрома гиперторможения является тщательный отбор пациенток перед назначением эстроген-гестагенных препаратов с контрацептивной и лечебной целью. Обязательно необходимо учитывать наличие и длительность нарушений менструальной функции, позднее менархе, необходимость одновременного приема антидепрессантов и препаратов фенотиазинового ряда.

Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза может также развиваться после применения других лекарственных средств. Так, аменорею вызывает длительный прием глюкокортикоидных препаратов при бронхиальной астме и тромбопении (болезнь Верльгофа), а также применение большинства препаратов фенотиазинового ряда при лечении психических заболеваний. В подобных случаях синдром гиперторможения является ятрогенной патологией.

Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы

К органическим изменениям гипоталамо-гипофизарной системы относятся кровоизлияния и/или инфаркты гипофиза, а также объемные образования гипоталамуса и гипофиза.

Опухоли гипофиза

К возможным причинам гипопитуитаризма относятся интраселлярные и параселлярные опухоли головного мозга. Опухолевый генез патологии гипоталамо-гипофизарной системы обуславливает до 80% от числа всех случаев недостаточности центрального звена регуляции менструальной и репродуктивной функций.

Среди опухолей гипоталамо-гипофизарной зоны наибольший удельный вес занимают так называемые гормонально-активные и гормонально-неактивные аденомы гипофиза.

Наиболее яркими и хорошо известными представителями опухолей гипофиза, приводящими к развитию аменореи, являются *микро- и макропролактиномы*. Аменорея, ассоциированная с развитием пролактином гипофиза, получила название синдрома галактореи-аменореи, или гиперпролактинемического гипогонадизма.

Диагностика и дифференциальная диагностика синдрома галактореи-аменореи

Лабораторно-инструментальное обследование, необходимое для подтверждения диагноза, должно включать следующие необходимые этапы:

1. Подтверждение наличия гиперпролактинемии путем определения уровня пролактина в сыворотке крови минимум *дважды*.

2. Исключение симптоматических форм гиперпролактинемии (исключение гипотиреоза, синдрома Штейна—Левентала, почечной и печеночной недостаточности, нервно-рефлекторных и медикаментозных воздействий).

3. Определение состояния аденогипофиза и гипоталамуса (рентгенография черепа, компьютерная или магнитно-резонансная томография черепа, при необходимости — с дополнительным контрастированием).

4. Определение состояния различных органов и систем на фоне хронической гиперпролактинемии (выявление нарушений зрительных функций; определение уровня гонадотропинов, эстрогенов, DHEA-S в сыворотке крови; определение состояния углеводного и жирового обмена; определение состояния костной системы).

Клинические проявления патологической гиперпролактинемии хорошо известны: галакторея, нарушения менструального цикла различной степени выраженности вплоть до аменореи, поражение перекреста зрительных нервов при супраселлярном распространении опухоли (выпадение полей зрения).

У женщин с гиперпролактинемией в типичных случаях отмечают нарушения менструального цикла (первичная и вторичная аменорея, опсоменорея, олигоменорея), ановуляцию, недостаточность функции желтого тела.

Существует прямая зависимость между концентрацией пролактина (ПРЛ) и выраженностью нарушений менструального цикла.

Гиперпролактинемия диагностируется у 20% пациенток с вторичной аменореей. Около 30% из них предъявляют жалобы на галакторею или бесплодие, а 70% — на галакторею и бесплодие.

Гиперпролактинемия, как правило, ассоциируется с гиперпролактинемическим гипогонадизмом, гипозестрогией и стойкой ановуляцией.

Для пациенток с пролактиномами гипофиза характерно выраженное уменьшение размеров матки и яичников, которое можно констатировать как при бима-

нуальном влагалищном исследовании, так и при УЗИ. Наиболее выраженное уменьшение размеров выявляется при уровне пролактина более 3000 мкМЕ/мл. По данным УЗИ гениталий, у пациенток с гиперпролактинемическим синдромом (ГС) имеются признаки генитального инфантилизма, а также уменьшение размеров яичников с развитием в них мелкокистозной дегенерации. На фоне длительно существующей гиперпролактинемии, превышающей 100 нг/мл, в яичниках происходит полная атрезия фолликулов. Гиперсекреция ПРЛ приводит к нарушению пульсирующей секреции гонадолиберина как непосредственно, так и через систему эндогенных опиатов, в частности β-эндорфина.

Избыточное содержание пролактина блокирует рецепторы ЛГ в яичниках, угнетает ЛГ-стимулированный синтез андрогенов в яичниках и подавляет ФСГ-индуцированную активность ароматазы в гранулезных клетках, что приводит к гипозестрогении. Гиперпролактинемия также нарушает механизм обратной связи между эстрогенами и гонадотропинами, что в свою очередь снижает секрецию ЛГ и ФСГ.

До настоящего времени «золотым стандартом» в **лечении гиперпролактинемии** остается парлодел (бромокриптин). Вместе с тем появились новые лекарственные средства, получившие не менее широкое распространение. К ним относятся хинаголид и каберголин. В отличие от парлодела, указанные лекарственные препараты имеют ряд преимуществ: пролонгированный эффект, лучшую переносимость, возможность использования при резистентности к парлоделу. В то же время парлодел продолжает занимать достойное место в лечении гиперпролактинемических состояний. Дозу препарата следует подбирать индивидуально, с учетом исходного содержания пролактина в сыворотке крови. Показателем адекватности проводимой терапии служит восстановление менструального цикла и наступление беременности.

Синдром «пустого турецкого седла»

Синдром «пустого турецкого седла» (ПТС) возникает в результате недостаточности диафрагмы седла, образующейся из твердой мозговой оболочки. В диафрагме турецкого седла, закрывающей вход в него, имеется отверстие, через которое проходит ножка гипофиза. При нормальных условиях спинномозговая жидкость не проникает в турецкое седло, а при недостаточности диафрагмы она попадает внутрь. Первичное «пустое турецкое седло» формируется при недостаточности диафрагмы или повышении внутричерепного давления. Частота данной патологии при аутопсиях составляет 5%. Частота галактореи-аменореи, развивающейся на фоне «пустого турецкого седла», колеблется в пределах 4—16%.

Причинами возникновения вторичного «пустого турецкого седла» могут являться:

- частые беременности;
- патологические роды;
- арахноидиты, арахноидальные кисты;

- инфаркт гипофиза;
- некроз гранулем, гуммы гипофиза;
- некроз при кровоизлияниях в аденому гипофиза.

Клиническая картина синдрома гетерогенна и зависит от выпадения определенных функций аденогипофиза. Нарушение функций, регулирующих состояние эндокринной системы, наблюдается у 2/3 пациенток и может быть представлено:

- гипогонадотропным гипогонадизмом (70%);
- недостаточностью соматотропного гормона (50%);
- несахарным диабетом (11%);
- нарушением тиреотропной и адренокортикотропной функции (6%).

Лечение при синдроме «пустого турецкого седла» назначают в зависимости от характера эндокринных нарушений, пациентки данной группы должны наблюдаться не только гинекологом, но и эндокринологом с нейрохирургом.

При выявлении гипогонадотропного гипогонадизма показана циклическая заместительная гормонотерапия до возраста менопаузы.

К тяжелой органической патологии гипоталамо-гипофизарной системы относится **послеродовый гипопитуитаризм (синдром Шихана)**.

В 1937 г. Н. Sheehan обосновал связь массивного кровотечения во время родов с последующей гипофункцией гипофиза. Истинная частота данной патологии неизвестна. Послеродовый гипопитуитаризм может протекать в стертой форме, а также, в зависимости от выпадения тропных функций, приобретать изолированные клинические проявления гипофункции щитовидной железы, надпочечниковой недостаточности или вегетососудистой дистонии по гипотоническому типу. Частота синдрома после массивных послеродовых или послеабортных кровотечений может достигать 40%.

Следует сразу оговориться относительно корректности названия **синдрома Шихана синдромом послеродового гипопитуитаризма**. Дело в том, что проявления гипопитуитаризма возникают на фоне массивных кровотечений и геморрагического шока любого генеза, а также бактериального шока любой этиологии. Таким образом, определение «послеродовый» должно рассматриваться исключительно в качестве исторического экскурса, а не в качестве единственного этиологического фактора патологии.

Клиническая картина гипопитуитаризма характеризуется гипофункцией эндокринных желез различной степени выраженности, прежде всего щитовидной, надпочечников и половых желез.

В настоящее время принято выделять три степени тяжести течения синдрома: легкую, среднюю и тяжелую. Легкая степень характеризуется головными болями, быстрой утомляемостью, зябкостью, тенденцией к гипотонии. При тщательном обследовании у пациенток диагностируется снижение функции щитовидной железы и надпочечников. При средней тяжести синдрома отмечается снижение гормональной функции

яичников (олигоменорея, ановуляторное бесплодие), щитовидной железы (симптомы гипотиреоза) и надпочечников (симптомы гипокортицизма). Указанные симптомы могут встречаться в различных сочетаниях. При тяжелом течении синдрома отмечается симптоматика тотального выпадения функции гипофиза. Выраженное снижение концентрации гонадотропинов приводит к стойкой аменорее, инволюции половых органов и молочных желез, выпадение тиреотропной функции вызывает развитие вторичного гипотиреоза (микседема, облысение, сонливость, снижение памяти), а недостаточность секреции АКТГ — клинику вторичного гипокортицизма (гипотензия, адинамия, слабость, усиленная пигментация кожи). Для синдрома Шихана характерна также анемия, плохо поддающаяся обычной терапии.

Диагностика. Наиболее важным опорным пунктом в диагностике заболевания является характерный анамнез и связь начала заболевания с кровотечением или септическим шоком. При гормональных исследованиях выявляют низкие концентрации в сыворотке крови гонадотропинов, АКТГ, ТТГ, а также эстрадиола, кортизола, $T_{3_{св}}$ и $T_{4_{св}}$. Кроме этого, выявляются гипогликемия и гипогликемический тип сахарной кривой при пероральном глюкозотолерантном тесте.

Дифференциальный диагноз синдрома проводят с первичным поражением периферических эндокринных желез (болезнью Аддисона, микседемой, нервной анорексией, опухолью гипофиза).

Лечение пациенток с гипопитуитаризмом зависит от выпадения тропных функций. Для коррекции соматического состояния назначают заместительную гормонотерапию препаратами глюкокортикоидов, препаратами гормонов щитовидной железы, циклическую гормонотерапию половыми стероидами.

Больных с тяжелой формой синдрома Шихана лечат только в условиях эндокринологического стационара.

Учитывая большое разнообразие причин, вызывающих первичную и вторичную аменорею, были приняты неоднократные попытки **классифицировать** данную форму патологии.

Клиническая классификация аменорей основана:

- на первичности или вторичности аменорей;
- выраженности женского фенотипа;
- уровне и характере поражения репродуктивной системы;
- нарушениях в строении половых органов.

Клиническая классификация аменорей

1. Первичная аменорея с задержкой или отсутствием полового развития

1. Пороки развития гонад

1.1. Дисгенезия гонад

2. Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы

2.1. Конституциональная задержка полового развития

2.2. Изолированный гипогонадизм

3. Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы

- 3.1. Ольфактогенитальная дисплазия
- 3.2. Опухоли гипоталамуса и гипофиза

II. Первичная аменорея без задержки полового развития

1. Пороки развития влагалища и матки

- 1.1. Гинатрезии
- 1.2. Аплазия матки

III. Вторичная аменорея

1. Маточные формы

2. Яичниковые формы

- 2.1. Синдром резистентных яичников
- 2.2. Синдром истощения яичников
- 2.3. Аутоиммунные поражения яичников
- 2.4. Ятрогенные нарушения функции яичников

3. Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы

- 3.1. Аменорея на фоне потери массы тела
- 3.2. Психогенная аменорея
- 3.3. Аменорея спортсменок
- 3.4. Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза (ятрогенная форма)

4. Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы

- 4.1. Синдром «пустого турецкого седла»
- 4.2. Послеродовой гипопитуитаризм

Кроме того, имеется классификация аменорей, в основу которой положена концентрация гонадотропинов в сыворотке крови, позволяющая четко определить уровень поражения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси:

Нормогонадотропная аменорея

1. Синдром Рокитанского—Кюстнера—Майера
2. Синдром Ашермана

Избыток андрогенов надпочечникового генеза:

- А. Опухоли надпочечников
 - Б. Врожденная гиперплазия коры надпочечников
- Избыток андрогенов яичникового генеза:

- А. Синдром поликистозных яичников
- Б. Андрогенсекретирующие опухоли
- В. Гипертекоз яичников

Идиопатический гирсутизм

Гипергонадотропная аменорея

Хромосомные аномалии

А. Дисгинезия гонад (синдром Шерешевского—Тернера) (45,X0), чистая дисгинезия гонад (45,XX, 46,XY), синдром двуполых гонад (истинный гермафродитизм)

Б. Дисгинезия яичек (ложный мужской гермафродитизм)

В. Генетически обусловленное снижение клеточного резерва (синдром истощения яичников)

Заболевания, не сопровождающиеся хромосомными аномалиями

А. Синдром резистентных яичников

Б. Синдром нечувствительности к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации)

В. Различные поражения яичников (облучение, химиотерапия, воспаление, хирургическая кастрация)

Г. Аутоиммунные заболевания (аутоиммунный оофорит, изолированный в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов)

Гипогонадотропная аменорея

Гипоталамическая недостаточность

А. Врожденная генетически обусловленная недостаточность синтеза ЛГ—РГ (синдром Кальмана)

Б. Приобретенная недостаточность синтеза ЛГ—РГ (опухоли гипоталамуса, последствия травм, хирургического вмешательства, кровоизлияния, нейроинфекций)

В. Гипофизарная недостаточность (гормонально-неактивные опухоли гипофиза, кисты, частичный некроз аденогипофиза, гиперпролактинемический гипогонадизм)

Нарушение синтеза и/или функциональной активности гонадотропинов

А. Секреция биологически неактивных гонадотропинов

Б. Циркулирующие антитела к гонадотропинам

Эмоциональный стресс

Недостаточность питания при синдроме нервной анорексии

Чрезмерные физические нагрузки

Лекарственные средства

Другие гормональные факторы

Обследование пациенток с аменореей

Анамнестические данные и результаты физикального осмотра

При обследовании больных следует подробно изучить семейный анамнез, поскольку аменорея, особенно первичная, часто является наследственно обусловленной. Необходимо также получить сведения о перенесенных заболеваниях (нейроинфекции, интоксикации, лучевое воздействие, операции, травмы). Очень важными являются анамнестические данные о перенесенных физических перегрузках, психических стрессах, конфликтах в семье, школе и особенно о соблюдении косметической диеты, о чем, как правило, сами пациентки умалчивают. У матери обследуемой девочки выясняют сведения о течении беременности, ее осложнениях, воздействии вредных факторов в I триместре, наличии родовой травмы. На основании тщательного изучения анамнеза уже можно получить предварительное представление о возможном уровне поражения репродуктивной системы.

При беседе с пациенткой очень важно оценить ее психовегетативное состояние. Этих больных часто беспокоят головные боли, головокружения и другие вегетативно-сосудистые и обменно-эндокринные симптомы.

При осмотре определяют тип телосложения, особенности морфотипа. Телосложение может быть женского, мужского, интерсексуального или евнухоидного типов, а также диспластичным, что характерно для больных с дисгинезией гонад. При гипоталамических

формах аменореи часто наблюдается ожирение с отложением жировой ткани на животе и плечевом поясе, а также отеки и стрии. При аменорее на фоне потери массы тела или нервной анорексии отмечается дефицит массы тела с уменьшением количества жировой ткани. Важно оценить степень развития вторичных половых признаков (полового оволосения, молочных желез) и их соответствие возрасту. При гинекологическом исследовании определяют состояние половых органов, выявляют аномалии их развития, признаки вирилизации, степень эстрогенной насыщенности.

Таким образом, уже при первом осмотре больной и на основании данных анамнеза, жалоб и объективного обследования можно составить представление об уровне поражения репродуктивной системы.

Дополнительные методы исследования

Ультразвуковое исследование. Современная эхокопическая техника позволяет определить форму и размеры дисгенетичных гонад, а при наличии яичников — размеры фолликулов. Толщина эндометрия косвенно свидетельствует о степени дефицита эстрогенов. При трансвагинальной эхографии выявляются аплазия или пороки развития матки.

Определение уровня гормонов ЛГ, ФСГ, ТТГ, пролактина играет важную роль в дифференциальной диагностике гипер- и гипогонадотропного гипогонадизма, а также применяется для исключения гиперпролактинемической аменореи. Исследование концентрации в сыворотке крови гормонов и их метаболитов является важным диагностическим критерием при аменорее, связанной с патологией надпочечников и щитовидной железы.

Генетическое исследование с определением кариотипа и полового хроматина обязательно при наличии высоких уровней гонадотропинов у больных с первичной аменореей.

Инструментальные методы исследования применяются для исключения опухолей репродуктивной системы и их экстрагенитальной локализации. С этой целью используют рентгенографию черепа и турецкого седла, КТ и МРТ.

Гистероскопия с биопсией эндометрия показана при маточных формах вторичной аменореи.

Лапароскопия с биопсией гонад подтверждает диагноз яичниковых форм аменореи, а также пороков развития матки.

При необходимости к обследованию пациенток с аменореей следует привлекать других специалистов — невропатологов, психиатров, эндокринологов, терапевтов и пр.

Таким образом, аменорея является многофакторной патологией и представляет собой симптом крайнего неблагополучия в состоянии репродуктивной системы. Учитывая многообразие форм аменореи, все пациентки с данной патологией должны быть тщательно обследованы для выявления ее причин. Только адекватное установление уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси позволит назначить больной оптимальную схему терапии, максимально снизить риск возможных осложнений основного заболевания и значительно повысить шансы пациентки на восстановление фертильности.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Берек Дж., Адаши И., Хиллард П. (ред.). *Гинекология по Эмилю Новаку*: Пер. с англ. М.: Практика; 2002.
2. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. *Гинекологическая эндокринология*. М.: МЕДпресс-информ; 2004.
3. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. *Гинекологическая эндокринология: Руководство для врачей*. М.: МИА; 2008.

REFERENCES

1. Berek Dzh., Adashi I., Khillard P. (Eds). *Gynecology by Emil Novak. [Ginekologiya po Emilyu Novaku]*: Transl. from Engl. Moscow: Praktika; 2002. (in Russian)
2. Serov V.N., Prilepskaya V.N., Ovsyannikova T.V. *Gynecological Endocrinology. [Ginekologicheskaya endokrinologiya]*. Moscow: MEDpress-inform; 2004. (in Russian)
3. Manusharova R.A., Cherkezova E.I. *Gynecologic Endocrinology: A Guide for Physicians. [Ginekologicheskaya endokrinologiya: Rukovodstvo dlya vrachej]*. Moscow: MIA; 2008. (in Russian)

Поступила 15.10.2015

Принята к печати 10.05.2016