

¹ Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

² Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Первичная аменорея: этиология, методы диагностики и лечение

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН¹, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2}, Л.Г. Пивазян³, Д.С. Аветисян⁴, А.А. Лаевская⁴, С.К. Мурватова⁴

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Первичная аменорея: этиология, методы диагностики и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 50–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-44-50-57

Первичная аменорея – актуальная проблема детской гинекологии, связанная с отсутствием менархе при развитых вторичных половых признаках до 15 лет включительно или через три года после телархе либо отсутствием развития вторичных половых признаков и менструаций к 13-летнему возрасту. Отсутствие менструации у девочек-подростков может быть обусловлено дисгенезией гонад из-за генетических нарушений. Наиболее распространенные из них синдромы Свайера и Шерешевского – Тернера. Другой причиной первичной аменореи является агенезия выводного тракта половых желез при синдроме Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера. Кроме того, первичная аменорея может быть вызвана функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарно-овариальной оси. Нозологии, приводящие к отсутствию менархе, требуют ранней диагностики для назначения своевременного лечения, а следовательно, предотвращения репродуктивной дисфункции во взрослом возрасте. Несмотря на низкую распространенность перечисленных синдромов, специалисты в области гинекологии должны быть осведомлены о возможных причинах первичной аменореи, чтобы своевременно оказать рациональную помощь пациенткам.

Ключевые слова: аменорея, детская гинекология, дисгенезия гонад

Введение

В настоящее время одной из актуальных проблем, с которыми сталкиваются врачи в детской и подростковой гинекологии, является аменорея – отсутствие или аномальное прекращение менструаций [1]. Аменорея негативно влияет на качество жизни подростков и нарушает нормальное половое развитие. Среди всех нарушений менструального цикла у девочек-подростков на долю аменореи приходится 3,3–11% [2].

Аменорею классифицируют на патологическую, когда нарушения менструального цикла обусловлены генетически, и физиологическую, когда нарушения возникают до наступления менархе, во время беременности и лактации, а также в постменопаузе [3]. По времени наступления аменорея подразделяется на первичную и вторичную. При первичной наблюдается отсутствие наступления менструаций при

развитых вторичных половых признаках до 15 лет включительно или через три года после телархе либо отсутствие развития вторичных половых признаков и менструаций к 13-летнему возрасту [4].

При вторичной аменорее менструации отсутствуют в течение шести месяцев при ранее нерегулярном менструальном цикле либо в течение трех месяцев при ранее регулярном менструальном цикле. Следует отметить, что первичная аменорея встречается реже вторичной.

Причины, вызывающие первичную аменорею, подразделяют на три группы:

- 1) пороки развития женских половых органов;
 - 2) аномалии яичников;
 - 3) заболевания гипоталамо-гипофизарной системы.
- Первая группа составляет 20% всех причин первичной аменореи, вторая – наиболее распространенная – 50% и третья – 25% [5]. На оставшиеся 5% при-



ходятся другие эндокринные и экстрагенитальные заболевания, побочные действия различных лекарственных препаратов и неблагоприятные факторы внешней среды [3]. К заболеваниям, развивающимся на уровне поражения гипоталамуса и вызывающим первичную аменорею, относят синдром Каллмана, характеризующийся первичным гипогонадотропным гипогонадизмом, отсутствием развития вторичных половых признаков, аменореей в сочетании с anosmией. Помимо данного синдрома отсутствие менструации может быть вызвано опухолями гипоталамической области или инфекционными поражениями гипоталамуса вследствие туберкулеза, сифилиса, энцефалита или менингита [1].

Еще одна причина, приводящая к нарушению менструального цикла, – избыточная секреция пролактина на фоне поражения передней доли гипофиза. Гиперпролактинемия может развиваться у пациенток с пролактиномой, гипотиреозом либо на фоне применения дофаминергических препаратов [5].

Что касается аномалий яичников, выделяют различные дисгенезии гонад, такие как синдром Шерешевского – Тернера и Свайера. Кроме того, первичная яичниковая аменорея связана с редким дефектом ферментных систем – 17-альфа-гидроксилазы, 17,20-лиазы, ароматазы, в результате чего нарушается стероидогенез, синтез андрогенов или их ароматизация в эстрогены [1].

К порокам развития женской половой системы относят синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, синдром полной нечувствительности к андрогенам и поперечную вагинальную перегородку.

Диагностика первичной аменореи включает в себя тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования. Прежде всего необходимо провести базовый биохимический анализ. В него входят анализ на хорионический гонадотропин человека, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол, тестостерон и пролактин. Результаты такого анализа позволяют дифференцировать аменорею гипоталамо-гипофизарного происхождения от аменореи яичникового происхождения [6]. Помимо этого определяют стадии развития молочных желез, оволосения лобка и подмышечных впадин. Для оценки состояния матки и яичников применяют трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), при необходимости – компьютерную и магнитно-резонансную томографию (МРТ), диагностическую лапароскопию. Необходимо проанализировать семейный анамнез на предмет генетических заболеваний [7].

Таким образом, выявление этиологии аменореи – важное звено в выборе тактики лечения пациенток, способствующего нормальному половому развитию [8].

Аномалии половых желез

Как уже отмечалось, 50% всех причин первичной аменореи у девочек-подростков составляют аномалии половых желез. Наиболее известными патологи-

ями являются синдромы Свайера и Шерешевского – Тернера.

При синдроме Свайера наблюдается дисгенезия гонад из-за отсутствия дифференцировки яичек у фенотипической женщины с кариотипом 46,XY. Частота встречаемости синдрома составляет 1: 100 000 [9]. При данной патологии в женском организме не вырабатываются антимюллеров гормон и андрогены. При этом матка и фаллопиевы трубы сформированы нормально, но гонады не функционируют. Отмечаются также неразвитые скопления ткани – стрек-гонады [9]. Характерными признаками синдрома Свайера являются первичная аменорея, отсутствие развития молочных желез, скудное оволосение в области лобка и подмышек, мужской тип телосложения, высокий рост [1]. Диагностика данного заболевания заключается в генетическом тестировании и позволяет определить тактику лечения. С учетом многочисленных исследований и клинических случаев лечение синдрома Свайера может включать в себя гонадэктомию за счет высокого риска злокачественной трансформации (20–20%), а также заместительную гормональную терапию (ЗГТ) для стимуляции полового созревания [5].

В настоящее время описано несколько клинических случаев пациенток с первичной аменореей на фоне синдрома Свайера. В результате поиска в электронной базе PubMed по ключевым словам gonadal dysgenesis, Swyer syndrome, primary amenorrhea было найдено 39 работ. Для качественного синтеза подошли две публикации. В работе P.K. Priya и соавт. описан клинический случай 14-летней девушки, которая обратилась к специалисту с жалобами на первичную аменорею и неразвитые молочные железы. В ходе обследования было обнаружено отсутствие волос в подмышечных впадинах и на лобке. При проведении генетического теста установлен кариотип 46,XY, что характерно для синдрома Свайера. Уровень ФСГ в сыворотке крови и уровень сывороточного лютеинизирующего гормона (ЛГ) составили 93,7 и 28,19 мМЕ/мл соответственно. При проведении МРТ выявлена гипоплазия матки с отсутствующими фаллопиевыми трубами и яичниками. Пациентке рекомендовали лапароскопическое обследование, которое показало инфантильную матку, нормальные фаллопиевы трубы и стрек-гонады. Проведены лапароскопическое удаление гонад, ЗГТ конъюгированными эстрогенами в течение трех месяцев, после чего назначались конъюгированные эстрогены вместе с ацетатом медроксипрогестерона циклически. Спустя шесть месяцев после начала ЗГТ у пациентки наступило менархе, начали проявляться вторичные половые признаки [9].

Еще один клинический случай, подтверждающий взаимосвязь между синдромом Свайера и первичной аменореей, описали O. Dural и соавт. 17-летняя пациентка с типичным телархе и адренархе обратилась к специалисту с жалобами на отсутствие менструации. В ходе сбора анамнеза было установлено, что у нее начали расти волосы на груди и лобке

в возрасте 12 и 13 лет соответственно. Во время обследований симптомы гиперандрогении и вирилизации не обнаружены. Трансабдоминальное УЗИ выявило развитую матку и двусторонние гипоэхогенные гонады. Результаты лабораторных исследований показали высокие показатели ФСГ (60 МЕ/мл) и ЛГ (34 МЕ/мл), нормальный уровень эстрадиола (27 пг/мл) и незначительно повышенный уровень тестостерона (0,97 нг/мл). Хромосомный тест определил кариотип 46,XY. Пациентке провели лапароскопическую двустороннюю гонадэктомию из-за высокого риска развития новообразований, а также ЗГТ, содержащую эстрогены и прогестин [10].

Таким образом, при обращении пациенток с жалобами на отсутствие менструации необходимо помнить о редком, но требующем лечения синдроме Свайера, для диагностики которого изучают хромосомный набор, проводят физикальные, лабораторные и инструментальные исследования. Вовремя поставленный диагноз позволяет предотвратить развитие злокачественных образований и способствует нормальному половому созреванию [9].

Как уже отмечалось, к еще одной аномалии яичников, симптомом которой является отсутствие менструации, относят синдром Шерешевского – Тернера – генетическое заболевание, характеризующееся либо полным отсутствием одной хромосомы, либо дефектом в одной из X-хромосом. Согласно клиническим рекомендациям, для синдрома Шерешевского – Тернера характерны первичная, реже вторичная аменорея, слабо выраженные либо неразвитые молочные железы, низкий рост, крыловидные складки кожи в области шеи, высокое готическое небо, бочкообразная грудная клетка, вальгусная девиация суставов [1]. Для данного синдрома характерен кариотип 45,XO либо мозаика 45,X/46,XX или 45,X/46,XY. Следует отметить, что синдром Шерешевского – Тернера может быть диагностирован пренатально по таким признакам, как отек плода, аномальный уровень хорионического гонадотропина, неконъюгированного эстриола и фетального белка. Однако главным диагностическим критерием остается определение кариотипа [11].

В одном из систематических обзоров E. Dabrowski и соавт. акцентировано внимание на необходимости тщательной и своевременной диагностики данного синдрома, а именно на определении типа хромосомного мозаицизма. Авторы, обследовав 2699 пациенток на своевременное телархе и 2890 на своевременное менархе, пришли к выводу, что у девочек с X-моносомией телархе наступает позже, чем у девочек с 45,X/47,XXX. Таким образом, кариотип имеет значение в диагностике синдрома и лечении сопутствующей первичной аменореи [12]. На фоне данной патологии помимо первичной аменореи у пациенток могут наблюдаться задержка роста, нарушения сердечно-сосудистой, почечной, эндокринной систем, увеличение риска развития аутоиммунных заболеваний, ожирения, катаракты глаза [13]. Из-за высокого риска развития перечисленных осложнений пациен-

ткам с данным синдромом проводят УЗИ почек, эхокардиограмму, офтальмологические обследования, определяют уровень гормонов в крови [14]. Как и при синдроме Свайера, наблюдается высокий риск злокачественной трансформации гонад. Назначают ЗГТ, содержащую эстроген и циклический прогестерон. Терапию следует начинать до 13–14 лет, что позволит довести пациентку до степени полового созревания, соответствующей возрасту [5].

Еще одна аномалия яичников, представляющая интерес, связана с дефектом ферментативной системы – 17-альфа-гидроксилазы. Этот фермент кодируется геном CYP17A1 на 10-й хромосоме и участвует в стероидогенезе. Недостаток 17-альфа-гидроксилазы, обусловленный мутацией гена CYP17A1, приводит к дефициту андрогенов и эстрогенов, что в свою очередь нарушает половое созревание [15]. Клинически проявляется первичной аменореей, отсутствием развития вторичных половых признаков, нарушением водно-электролитного баланса из-за увеличения уровня альдостерона и последующей артериальной гипертензии [1]. В качестве диагностики применяют хромосомный и лабораторный тесты, позволяющие выявить значительное повышение 11-дезоксикортикостерона и кортикостерона сыворотки [16]. Более того, возможна пренатальная диагностика дефицита 17-альфа-гидроксилазы за счет определения содержания стероидов надпочечников в амниотической жидкости.

В одном из исследований A. Beştaş и соавт. принимали участие 13 пациенток (средний возраст – 12,9–16,6 года), которые жаловались на отсутствие менструации. Были выполнены антропометрические измерения, лабораторные и хромосомные анализы. У десяти пациенток наблюдались задержка полового созревания и первичная аменорея, у одной – задержка полового созревания и гипертензия, у двух – гипертензия и/или гипокалиемия. Гипертензия и гипокалиемия были выявлены у девяти и семи пациенток соответственно. Таким образом, показано, что первичная аменорея является одним из симптомов дефицита 17-альфа-гидроксилазы [17].

Обструкционные аномалии

Как упоминалось выше, около 20% первичной аменореи возникает на фоне различных обструкционных аномалий. К данным патологиям относят синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, синдром полной нечувствительности к андрогенам и поперечную влагалищную перегородку. Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, или мюллерова агенезия, – врожденное заболевание, характеризующееся аплазией влагалища с сопутствующей аплазией матки и/или шейки матки и в 1/3 случаев ассоциированное с пороками развития мочевыводящих путей (эктопическая почка, удвоение почки, агенезия и др.). У 40% больных наблюдаются удвоение мочевыводящих путей, у 12% – аномалии скелета, у 15% – односторонняя агенезия почки [3]. Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера диагностируется



у одной из 4500–5000 новорожденных. Этиология синдрома неизвестна [18]. Как правило, юные пациентки обращаются к специалисту с такими жалобами, как отсутствие менструации и боль внизу живота вследствие нарушенного оттока крови из матки [3]. При физикальном обследовании патологию могут не выявить, поэтому необходима более тщательная диагностика заболевания. Чтобы подтвердить данную аномалию, проводят МРТ органов малого таза и/или лапароскопическое исследование [19].

Так, В.Т. Nguyen и соавт. описали случай 17-летней пациентки с жалобами на боль внизу живота и отсутствие менструации, однако развитие вторичных половых признаков соответствовало возрасту. При проведении МРТ органов малого таза были выявлены аплазия влагалища и отсутствие шейки матки. Более того, в ходе лапароскопического исследования обнаружилось двустороннее отсутствие рога матки и фаллопиевых труб вдоль боковых стенок малого рога. Таким образом, данный клинический случай подтверждает взаимосвязь между мюллеровой агенезией и первичной аменореей [20].

Еще один клинический случай был описан L.J. Arce-Segura и соавт. 16-летняя пациентка обратилась за первичной медицинской помощью по поводу отсутствия менструации. В анамнезе пациентки имела место диффузная астроцитоза (второй степени) левой лобной области. При физикальном обследовании отмечались нормально развитые вторичные половые признаки с нормально развитыми гениталиями. Результаты лабораторных исследований показали нормальный уровень гормонов в крови. Проведенное трансабдоминальное УЗИ брюшной полости оказалось неинформативным. Исследования не выявили пороков развития органов малого таза. Пациентке назначали препараты, содержащие этинилэстрадиол и дроспиренон. Спустя шесть месяцев лечения у пациентки менструации отсутствовали, в связи с чем было проведено повторное УЗИ, а также МРТ органов малого таза для большей информативности. Обследования позволили оценить состояние яичников, однако матку и влагалище визуализировать не удалось, что дало повод врачам предположить наличие у пациентки синдрома Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера. Врачи, основываясь на результатах генетических тестов, подтвердили данный синдром у пациентки. Была выполнена лапароскопическая операция по Веккетти, направленная на создание влагалища. Первичная аменорея была устранена. Таким образом, подчеркивается необходимость проведения тщательной диагностики пациенток с первичной аменореей и ее лечения для улучшения качества жизни [21].

Помимо аномалий матки к порокам развития органов малого таза также относят аномалии влагалища, а именно поперечную перегородку влагалища. Перегородка влагалища встречается достаточно редко, но часто сопровождается другими патологиями и требует лечения [22]. Развивается влагалищная перегородка в эмбриогенезе при неполном сра-

щении нижних отделов двух мюллеровых протоков. Клиническая картина характеризуется первичной аменореей и болью внизу живота. Диагностика влагалищной перегородки заключается в проведении тщательного гинекологического обследования, трансабдоминального УЗИ и при необходимости МРТ органов малого таза [23].

Существует три способа лечения перегородки влагалища:

- 1) лапаротомная абдоминоперинеальная вагинопластика;
- 2) простая резекция влагалища;
- 3) лапароскопическая резекция влагалища [24].

P. Dogra и соавт. описали клинический случай 16-летней пациентки, которая поступила в медицинское учреждение с жалобами на циклические и спастические боли внизу живота на протяжении двух-трех дней и отсутствие менструации. Врачи провели тщательное гинекологическое обследование и направили пациентку на трансабдоминальное УЗИ, в ходе которого был выявлен гематокольпос. МРТ показала наличие толстой поперечной перегородки в верхней трети влагалища. В результате была выполнена вагинальная резекция перегородки. Однако спустя два с половиной месяца после операции пациентка вновь обратилась к специалисту с прежними жалобами. Повторная МРТ органов малого таза выявила наличие перегородки толщиной 3–4 см в верхней трети влагалища со стенозированным (фиброз в проходе) влагалищем. На основании данных инструментальных исследований у пациентки были диагностированы ретенция перегородки и фиброзирование влагалища. Хирурги решили провести абдоминопромежностный подход для удаления перегородки с помощью лапароскопической гистерэктомии и создания нового влагалища. Стенозированное влагалище было воссоздано вагинально [24].

Таким образом, врожденная патология влагалища может стать причиной первичной аменореи. Устранить причину способны быстрая и точная диагностика, своевременное лечение.

Дисфункция аденогипофиза

Дисфункция гипоталамо-гипофизарной оси, регулирующей циклическую работу женской репродуктивной системы, также может быть связана с возникновением первичной аменореи. В частности, дефицит тропных гормонов аденогипофиза в раннем возрасте приводит к развитию гипогонадотропного гипогонадизма – недостаточности гонад вследствие гипопитуитаризма. Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков, гипопитуитаризм – эндокринное заболевание, обусловленное полным или частичным снижением секреции одного или более гормонов аденогипофиза. Врожденная тяжелая дисфункция железы в большинстве случаев связана с развитием синдрома прерывания ножки гипофиза (СПНГ), характеризующегося отсутствующим или прерывистым стеблем гипофиза, гипоплазией или

аплазией аденогипофиза и эктопическим нейрогипофизом [25, 26]. Лишь в 5% случаев СПНГ обусловлен генетическими причинами, точный механизм развития синдрома неизвестен [27]. СПНГ способен манифестировать и в позднем возрасте, вследствие чего этот синдром необходимо включать в диагностический поиск у пациенток с низким ростом, задержкой полового развития и первичной аменореей [28, 29]. Причиной дефицита тропных гормонов гипофиза и, как следствие, первичной аменореи может стать синдром пустого турецкого седла (СПТС), развивающийся вследствие инвагинации мягкой мозговой оболочки и субарахноидального пространства в место расположения гипофиза [30]. СПТС часто становится случайной находкой при исследовании головного мозга, в ряде случаев приводит к нейроэндокринным нарушениям [31]. Дисфункция гипофиза также может быть обусловлена мутациями генов гормонов и транскрипционных факторов гипофиза. Так, мутация в гене, кодирующем бета-субъединицу ФСГ, ассоциируется с изолированным дефицитом ФСГ, что клинически манифестирует в виде первичной аменореи, нарушения полового развития и бесплодия [32]. Кроме того, мутации гена *CHD7* могут приводить к сочетанному дефициту гормонов гипофиза, гипогонадизму и нарушению репродуктивной функции [33].

Ввиду ключевой роли гипофиза в процессах роста, метаболизма и репродукции ранняя диагностика критически важна для предотвращения катастрофических и часто предотвратимых последствий. Тем не менее у детей с врожденным гипопитуитаризмом симптомы часто неспецифичны и, как правило, совпадают с симптомами других заболеваний, что чрезвычайно усложняет диагностику в неонатальном периоде [34]. Основные исследования включают МРТ головного мозга и анализы уровня гормонов гипофиза в динамике [35]. Однако исследование уровня гормона роста в динамике невозможно провести в неонатальном периоде, диагноз гипопитуитаризма устанавливается на основании результатов МРТ и низких концентраций фактора роста [36]. После подтверждения диагноза следует незамедлительно начать ЗГТ.

Причиной нарушения работы репродуктивной системы также может стать избыток пролактина. Основная функция пролактина – лактотропное действие на эпителий молочной железы, а также регуляция работы половых желез путем подавления секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и, как следствие, секреции ФСГ и ЛГ [37]. Норма пролактина в сыворотке крови у детей и подростков составляет от 5 до 20 нг/мл [38]. В случае превышения этих значений избыточная концентрация пролактина ингибирует секрецию гонадотропных гормонов, что приводит к нарушению гипоталамо-гипофизарно-овариальной связи и подавлению работы репродуктивной системы. Наиболее частой причиной гиперпролактинемии являются макро- (более 10 мм) и микроаденомы (менее 10 мм) гипофиза – добро-

качественные железистые опухоли, продуцирующие один или несколько гормонов [39]. Помимо гиперпролактинемии в детском возрасте пролактиномы могут сопровождаться дефицитом тиреотропного гормона и гормона роста, что чаще встречается при макроаденомах от 10 до 40 мм [16, 40]. Симптомами гиперпролактинемии могут быть последствия прямого действия гормона, такие как галакторея и гипогонадизм, и структурные повреждения, вызванные растущей опухолью, – головная боль, дефекты поля зрения, офтальмоплегия [41, 42]. Диагностика гиперпролактинемии осуществляется на основании анализа сыворотки крови, взятой через два часа после пробуждения во избежание получения ложноположительных результатов [43]. Скрининг путем оценки уровня пролактина предлагается проводить у детей и девочек-подростков с низким ростом и/или ожирением, поскольку они находятся в группе повышенного риска [44]. Из-за пульсирующей секреции пролактина однократное измерение его концентрации более 20 нг/мл не является надежным для диагностики гиперпролактинемии в детском возрасте. Для подтверждения диагноза необходимо по крайней мере два результата повышенного пролактина в образцах, полученных в разные дни [45]. Лечение гиперпролактинемии заключается в применении препаратов агонистов дофаминовых рецепторов – бромкриптина, каберголина и др. Механизм действия агонистов дофаминовых рецепторов состоит в ингибирующем влиянии дофамина на секрецию пролактина [46].

Первичная аменорея может наблюдаться у пациенток с конституциональной задержкой роста и полового созревания (КЗРПС). КЗРПС – проходящее самопроизвольно состояние, характеризующееся задержкой полового развития и ростом ниже среднего по сравнению с общей популяцией сверстников [47]. Возникновение данного синдрома связывают с полиморфизмом генов и генетической предрасположенностью [48]. КЗРПС – диагноз исключения, при постановке которого необходимо исключить другие патологии, приводящие к задержке полового развития. При диагностическом поиске необходимо тщательно собрать семейный анамнез и оценить эндокринологический статус пациентки на основании анализа сыворотки крови на гормоны гипофиза, щитовидной железы, поджелудочной железы (в том числе на инсулиноподобный фактор роста) и половых желез [49]. При исключении нарушений со стороны эндокринной системы прогноз благоприятный – к 18 годам подростки должны достигнуть соответствующей степени полового развития без медицинского вмешательства [50].

Дисфункция гипоталамуса

Гипоталамус и гипофиз неразрывно связаны анатомически и физиологически: железы находятся в непосредственной анатомической близости у основания черепа и связаны стеблем гипофиза, через который из гипоталамуса в гипофиз поступают стимулирующие или ингибирующие гормоны

и другие сигнальные молекулы [51]. При дефиците ГнРГ снижается секреция ФСГ и ЛГ, что в свою очередь ведет к развитию гипогонадотропного гипогонадизма и у девочек клинически проявляется первичной аменореей. Изолированный дефицит ГнРГ может ассоциироваться с сохраненным обонянием или, наоборот, anosмией [52]. Нормосмический (идиопатический) гипогонадотропный гипогонадизм обусловлен мутациями в гене ГнРГ. Изменение структуры гормона приводит к нарушению его секреции или передачи сигнала в гипофиз [53, 54]. Кроме того, мутации в генах фактора роста фибробластов и киспептина могут быть связаны с развитием нормосмического гипогонадизма [55, 56]. Гипогонадизм, сочетанный с anosмией, является частью симптомокомплекса синдрома Каллмана – X-сцепленного рецессивного или аутосомно-доминантного генетического заболевания, связанного с нарушением дифференцировки или миграции нейронов, которые формируются в эмбриональном периоде в обонятельной слизистой, чтобы впоследствии мигрировать в гипоталамус в качестве ГнРГ-секретирующих нейронов [57, 58]. Различные гены, влияющие на развитие/миграцию нейронов ГнРГ, связаны с синдромом Каллмана, но точный механизм и генетическая основа развития синдрома неизвестны [59]. Диагностика идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма и синдрома Каллмана может быть затруднена, особенно в раннем подростковом возрасте, когда клиническая картина соответствует КЗРПС. Для постановки диагноза необходимы оценка эндокринного статуса пациентки и тестирование обоняния. В большинстве случаев пациенткам требуется пожизненное лечение. Фертильность можно восстановить с помощью пульс-терапии ГнРГ или схем введения гонадотропинов [60].

Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) считается распространенной причиной аменореи у девочек-подростков. Она часто наблюдается на фоне стресса, потери веса или чрезмерной физической нагрузки [3]. ФГА – диагноз исключения. Диагностика обычно состоит из тщательного сбора анамнеза и физического обследования, а также эндокринологических и радиологических исследований [61]. ФГА, если она длительная, может оказывать значительное влияние на метаболическое, костное, сердечно-сосудистое, психическое и репродуктивное здоровье. Лечение нередко предполагает мультидисциплинарный подход с акцентом на модификацию образа жизни и набор веса. В зависимости от степени тяжести можно рассмотреть возможность фармакологической терапии с физиологической дозировкой трансдермального эстрогена и циклического прогестерона [62].

Заключение

Первичная аменорея не является опасным для жизни заболеванием, однако в отсутствие лечения способна привести к тяжелым, иногда необратимым последствиям. Причина отсутствия менархе может заключаться как в патологии развития нижних половых путей, матки и яичников, так и в дисфункции гипоталамо-гипофизарной оси, регулирующей работу репродуктивной системы. Вследствие множества причин, которые приводят к первичной аменорее, обследование и лечение пациенток должны быть персонализированными в зависимости от предполагаемой основной причины. Комплексное обследование пациентки, анализ эндокринологического профиля и тщательный сбор анамнеза позволяют установить причину аменореи и назначить своевременное лечение. ❧

Литература

1. Миома матки. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
2. Борисенко М.Ю., Уварова Е.В. Современные представления об этиологии и патогенезе вторичной аменореи у девочек-подростков (аналитический обзор). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016; 4 (69): 27–47.
3. Seppä S., Kuiri-Hänninen T., Holopainen E., Voutilainen R. Management of endocrine disease: diagnosis and management of primary amenorrhea and female delayed puberty. Eur. J. Endocrinol. 2021; 184 (6): R225–R242.
4. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Торубаров С.Ф. Нарушение менструального цикла как предиктор бесплодия. Проблемы репродукции. 2021; 27 (1): 39–45.
5. Marsh C.A., Grimstad F.W. Primary amenorrhea: diagnosis and management. Obstet. Gynecol. Surv. 2014; 69 (10): 603–612.
6. Laroche E., Bricaire L., Christin-Maitre S. Diagnosis and management of amenorrhea in adolescent girls. Arch. Pediatr. 2013; 20 (7): 817–822.
7. Христова Д., Сираков М. Алгоритм диагностики и лечения первичной аменореи. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020; 16 (1): 41–47.
8. Klein D.A., Paradise S.L., Reeder R.M. Amenorrhea: a systematic approach to diagnosis and management. Am. Fam. Physician. 2019; 100 (1): 39–48.
9. Priya P.K., Mishra V.V., Choudhary S., Rizvi J.S. A case of primary amenorrhea with Swyer syndrome. J. Hum. Reprod. Sci. 2017; 10 (4): 310–312.
10. Dural O., Evruke I., Can S., et al. Atypical presentation of Swyer syndrome. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2019; 32 (6): 645–647.

11. Gravholt C.H., Viuff M.H., Brun S., et al. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15 (10): 601–614.
12. Dabrowski E., Jensen R., Johnson E.K., et al. Turner syndrome systematic review: spontaneous thelarche and menarche stratified by karyotype. *Horm. Res. Paediatr.* 2019; 92 (3): 143–149.
13. Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Грипас Д.Ю., Имшенецкая С.К. Трудности диагностики синдрома Тернера. Сравнительный обзор литературы. *Проблемы репродукции.* 2023; 29 (1): 109–115.
14. Gravholt C.H., Andersen N.H., Conway G.S., et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 177 (3): G1–G70.
15. Zhang D., Yao F., Luo M., et al. Clinical characteristics and molecular etiology of partial 17 α -hydroxylase deficiency diagnosed in 46,XX patients. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 978026.
16. Sarathi V., Reddy R., Atluri S., Shivaprasad C. A challenging case of primary amenorrhoea. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018: bcr2018225447.
17. Beştaş A., Bolu S., Unal E., et al. A rare cause of delayed puberty and primary amenorrhea: 17 α -hydroxylase enzyme deficiency. *Endocrine.* 2022; 75 (3): 927–933.
18. Ющенко М.А., Робул А.В., Елгина С.И. и др. Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера (клинический случай). *Мать и дитя в Кузбассе.* 2022; 2 (89): 35–39.
19. Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Панасенко Т.С. Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (24): 38–42.
20. Nguyen B.T., Dengler K.L., Saunders R.D. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a unique case presentation. *Mil. Med.* 2018; 183 (5–6): e266–e269.
21. Arce-Segura L.J., Rodríguez-de Mingo E., Díaz-Vera E., et al. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a case report. *Semergen.* 2016; 42 (5): e50–e52.
22. Khan D.A., Sharma N., Saha A., et al. Uterine didelphys with transverse vaginal septum – a complex rare müllerian anomaly. *Acta Med. Litu.* 2021; 28 (2): 367–373.
23. Passos I.M.P.E., Britto R.L. Diagnosis and treatment of müllerian malformations. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2020; 59 (2): 183–188.
24. Dogra P., Chauhan N., Soni M. Rare transverse vaginal septum in an adolescent girl. *Cureus.* 2022; 14 (11): e31623.
25. Parks J.S. Congenital hypopituitarism. *Clin. Perinatol.* 2018; 45 (1): 75–91.
26. Voutetakis A., Sertedaki A., Dacou-Voutetakis C. Pituitary stalk interruption syndrome: cause, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Curr. Opin. Pediatr.* 2016; 28 (4): 545–550.
27. Brauner R., Bignon-Topalovic J., Bashamboo A., McElreavey K. Pituitary stalk interruption syndrome is characterized by genetic heterogeneity. *PLoS One.* 2020; 15 (12): e0242358.
28. Mniai E.M., Bourial A., Salam S., et al. Short stature: think about the pituitary stalk interruption syndrome. *Cureus.* 2023.
29. Marmouch H., Graja S., Arfa S., et al. Late-onset pituitary stalk interruption syndrome (PSIS). *Pan. Afr. Med. J.* 2016; 23.
30. Samal R., Habeebullah S. Primary amenorrhea: a clinical review. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2017; 6 (11).
31. Chiloiro S., Giampietro A., Bianchi A., De Marinis L. Empty sella syndrome: multiple endocrine disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology*, 2021.
32. Zhu L., Xiao N., Zhang T., et al. Clinical and genetic analysis of an isolated follicle-stimulating hormone deficiency female patient. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020; 37 (6).
33. Obata Y., Takayama K., Nishikubo H., et al. Combined pituitary hormone deficiency harboring CHD7 gene missense mutation without CHARGE syndrome: a case report. *BMC Endocr. Disord.* 2023; 23 (118).
34. Bautista G. Overview of congenital hypopituitarism for the neonatologist. *Neoreviews.* 2022; 23 (5): e300–e310.
35. Kurtoglu S., Özdemir A., Hatipoğlu N. Neonatal hypopituitarism: approaches to diagnosis and treatment. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2019; 11 (1): 4–12.
36. Bosch I Ara L., Katugampola H., Dattani M.T. Congenital hypopituitarism during the neonatal period: epidemiology, pathogenesis, therapeutic options, and outcome. *Front. Pediatr.* 2021; 8: 600962.
37. Massart F., Saggese G. Hyperprolactinaemia in children – a common diagnostic dilemma. *Eur. Endocrinol. Res.* 2006; 1–4.
38. Catli G., Abaci A., Altincik A., et al. Hyperprolactinemia in children: clinical features and long-term results. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012; (11–12): 1123–1128.
39. Eren E., Törel Ergür A., Pınar İşgüven Ş., et al. Clinical and laboratory characteristics of hyperprolactinemia in children and adolescents: national survey. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2019; 11 (2): 149–156.
40. Hoffmann A., Adelman S., Lohle K., et al. Pediatric prolactinoma: initial presentation, treatment, and long-term prognosis. *Eur. J. Pediatr.* 2018; 177 (1): 125–132.
41. Vilar L., Vilar C.F., Lyra R., et al. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019; 109 (1): 7–19.
42. Wildemberg L.E., Fialho C., Gadelha M.R. Prolactinomas. *Press Med.* 2021; 50 (4): 104080.

43. Pałubska S., Adamiak-Godlewska A., Winkler I., et al. Hyperprolactinaemia – a problem in patients from the reproductive period to the menopause. *Prz. Menopauzalny*. 2017; 16 (1): 1–7.
44. Eren E., Yapici F., Çakir E.D.P., et al. Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2011; 3 (2): 65–69.
45. Stawarska R., Smyczyńska J., Hilczer M., Lewiński A. Does elevated morning prolactin concentration in children always mean the diagnosis of hyperprolactinemia? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2015; 123 (7): 405–410.
46. Inder W.J., Jang C. Treatment of prolactinoma. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58 (8): 1095.
47. Raivio T., Miettinen P.J. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: genetics, management and updates. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2019; 33 (3): 101316.
48. Aguilar D., Castano G. Constitutional growth delay. *StatPearls*, 2019.
49. Gaudino R., De Filippo G., Bozzola E., et al. Current clinical management of constitutional delay of growth and puberty. *Ital. J. Pediatr*. 2022; 48 (1): 45.
50. Feldt-Rasmussen U., Effraimidis G., Klose M. The hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT)-axis and its role in physiology and pathophysiology of other hypothalamus-pituitary functions. *Mol. Cell Endocrinol*. 2021; 525: 111173.
51. Topaloğlu A.K. Update on the genetics of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2017; 9 (Suppl 2): 113–122.
52. Hussain H.M.J., Murtaza G., Jiang X., et al. Whole exome sequencing revealed a novel nonsense variant in the GNRHR gene causing normosmic hypogonadotropic hypogonadism in a Pakistani family. *Horm. Res. Paediatr*. 2019; 91 (1): 9–16.
53. Mengen E., Tunc S., Kotan L.D., et al. Complete idiopathic hypogonadotropic hypogonadism due to homozygous GNRH1 mutations in the mutational hot spots in the region encoding the decapeptide. *Horm. Res. Paediatr*. 2016; 85 (2): 107–111.
54. Akkuş G., Kotan L.D., Durmaz E., et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to novel FGFR1 mutations. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2017; 9 (2): 95–100.
55. Moalla M., Hadj Kacem F., Al-Mutery A.F., et al. Nonstop mutation in the kisspeptin 1 receptor (KISS1R) gene causes normosmic congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2019; 36 (6): 1273–1280.
56. Sonne J., Lopez-Ojeda W. Kallmann syndrome. *StatPearls*, 2023.
57. Ahmadzadeh A., Ghods E., Mojarrad M., et al. Study on KAL1 gene mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism patients with X-linked recessive inheritance. *Int. J. Mol. Cell Med*. 2015; 4 (3): 152–159.
58. Swee D.S., Quinton R., Maggi R. Recent advances in understanding and managing Kallmann syndrome. *Fac. Rev*. 2021; 10: 37.
59. Young J., Xu C., Papadakis G.E., et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr. Rev*. 2019; 40 (2): 669–710.
60. Ryterska K., Kordek A., Załęska P. Has menstruation disappeared? Functional hypothalamic amenorrhea – what is this story about? *Nutrients*. 2021; 13 (8): 2827.
61. Indirli R., Lanzi V., Mantovani G., et al. Bone health in functional hypothalamic amenorrhea: what the endocrinologist needs to know. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 946695.
62. Huhmann K. Menses requires energy: a review of how disordered eating, excessive exercise, and high stress lead to menstrual irregularities. *Clin. Ther*. 2020; 42 (3): 401–407.

Primary Amenorrhea: Etiology, Diagnosis and Treatment

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RASci¹, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2}, L.G. Pivazyan³, D.S. Avetisyan⁴, A.A. Laevskaya⁴, S.K. Murvatova⁴

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Primary amenorrhea is a current problem of pediatric gynecology, which is the absence of menarche with developed secondary sexual characteristics up to the age of 15 years inclusive or 3 years after telarche, or the absence of development of secondary sexual characteristics and menstruation by the age of 13 years. Absence of menstruation in adolescent girls may be due to dysgenesis of the gonads due to genetic disorders, the most common of which are Swyer and Sherechevsky – Turner syndromes. Another cause of primary amenorrhea is agenesis of the reproductive tract in Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. In addition, functional abnormalities of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis may be the etiology of primary amenorrhea. Nosologies leading to the absence of menarche require early diagnosis to prescribe timely treatment, which will prevent reproductive dysfunction in adulthood. Despite the low prevalence of the above syndromes, gynecology specialists should be aware of the possible etiologies of primary amenorrhea to provide rational and timely care to patients.

Keywords: amenorrhea, pediatric gynecology, gonadal dysgenesis