

**Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет**

АМЕНОРЕЯ

***Методичні вказівки
для студентів і лікарів-інтернів***

Затверджено
вченою радою ХНМУ.
Протокол № 4 від 27.04.2017.

**Харків
ХНМУ
2017**

Аменорея : метод. вказ. для студентів і лікарів-інтернів / упоряд.
Ю. С. Паращук, С. І. Гайворонська. – Харків : ХНМУ, 2017. – 36 с.

Упорядники Ю. С. Паращук
 С. І. Гайворонська

Аменорея констатується при відсутності менструацій у дівчат, які не мали менархе (перша менструація) до 16 років або не мали менструацію протягом 4 років після появи телархе (початок розвитку молочних залоз), та у дорослих жінок терміном 6 міс та більше. Аменорея за МКЗ-10 (код № 91) відноситься до порушень менструальної функції. Аменорея не є самостійним захворюванням, а є клінічним симптомом багатьох фізіологічних та патологічних станів як репродуктивної системи, так і інших нейроендокринних захворювань та пухлин.

На менструальний цикл мають вплив нейрогуморальні механізми, які регулюються головним мозком, залозами внутрішньої секреції та нервовою системою (рис. 1). Менструальний цикл реагує на зміну клімату і зовнішнього середовища, навантаження та стреси. Відхилення в анатомічній будові (вроджені та набуті) також можуть бути причиною аменореї. Частота аменореї в структурі порушень менструальної та генеративної функції складає 10–15 %.

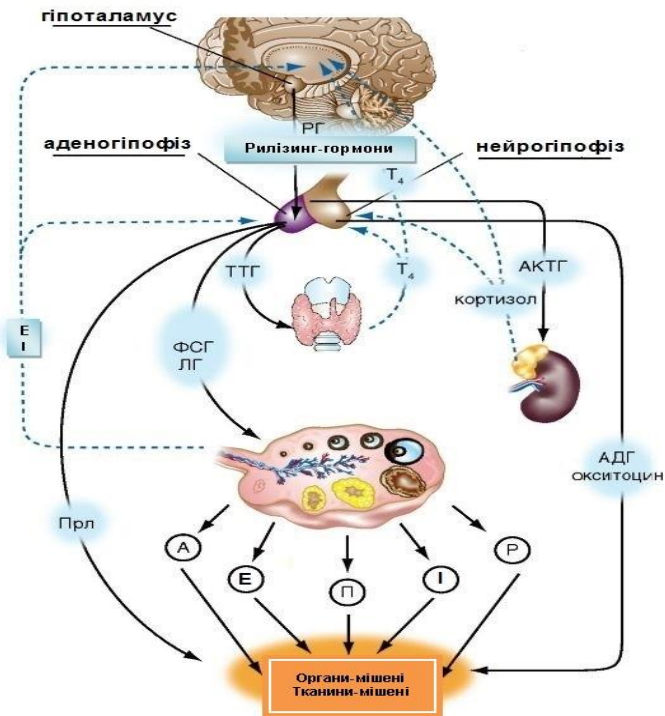


Рис. 1. Гормональна регуляція в системі гіпоталамус–гіпофіз–периферичні ендокринні залози–органи-мішені

Репродуктивна система є суперсистемою, функціональний стан якої визначається зворотною аферентацією складових її підсистем. Розрізняють довгу петлю зворотного зв'язку між гормонами яєчника і ядрами гіпоталамуса, між гормонами яєчника і гіпофізом; коротку петлю між передньою долею гіпофіза і гіпоталамусом та ультракоротку між РГ-ЛГ і нейронами (нервовими клітинами) гіпоталамуса.

Зворотний зв'язок у статевозрілої жінки має як негативний, так і позитивний характер. Прикладом негативного зв'язку є посилення виділення ЛГ передньою долею гіпофіза у відповідь на низький рівень естрадіолу в ранній фолікулярній фазі циклу. Прикладом позитивного зворотного зв'язку є викид ЛГ і ФСГ у відповідь на овуляторний максимум вмісту естрадіолу в крові. За механізмом негативного зворотного зв'язку збільшується утворення РГ-ЛГ при зниженні рівня ЛГ у клітинах передньої частки гіпофіза (рис. 2).

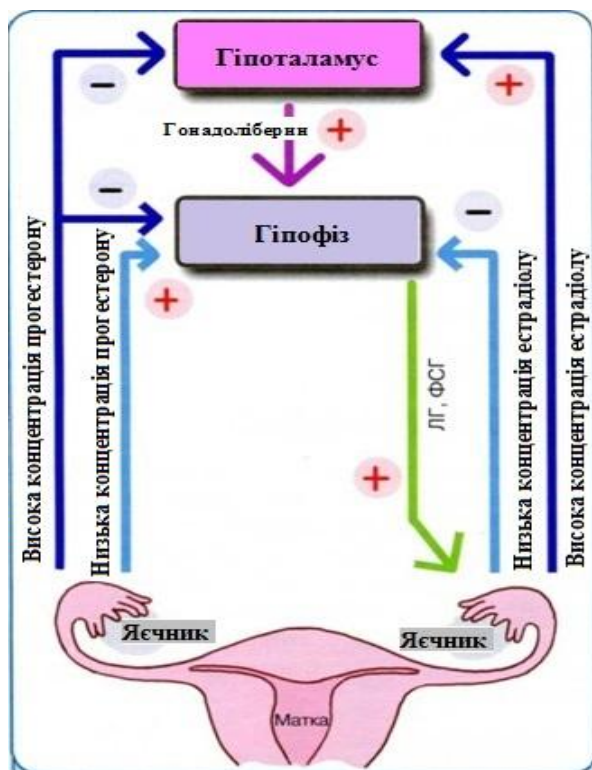


Рис. 2. Схема зворотного зв'язку залоз репродуктивної системи

Гонадоліберин синтезується нейронами ядра лійки, потім потрапляє до ворітної системи гіпофіза і надходить по ній в аденогіпофіз. Секреція гонадоліберину відбувається імпульсно.

Ранній етап розвитку групи примордіальних фолікулів не залежить від ФСГ.

Упродовж інволюції жовтого тіла знижується секреція П та І та підвищується рівень ФСГ.

ФСГ стимулює зростання і розвиток групи примордіальних фолікулів і секрецію ними Е.

Е готують матку до імплантації, стимулюючи проліферацію і диференціювання функціонального шару ендометрія і разом із ФСГ сприяють розвитку фолікулів.

Згідно з двоклітинною теорією синтезу статевих гормонів, ЛГ стимулює синтез А в текоцитах, які потім, під впливом ФСГ, перетворюються на Е в гранульозних клітинах.

Зростання концентрації естрадіолу за механізмом негативного зворотного зв'язку, петля якого замикається в гіпофізі і гіпоталамусі, пригнічує секрецію ФСГ.

ФІЗІОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ЯЄЧНИКУ ТА МАТЦІ ПРОТЯГОМ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ

Фолікул, у якому розвивається яйцеклітина в окремому менструальному циклі, називається домінантним. На відміну від інших фолікулів, що почали зростання, він несе більше рецепторів ФСГ і синтезує більшу кількість Е. Це дозволяє йому розвиватися, незважаючи на зниження рівня ФСГ.

Достатня естрогенна стимуляція забезпечує овуляторний пік ЛГ, який, у свою чергу, викликає овуляцію, утворення жовтого тіла і секрецію П.

Функціонування жовтого тіла залежить від рівня ЛГ. При його зниженні жовте тіло зазнає інволюції, зазвичай це відбувається на 12–16-й день після овуляції (*рис. 3*).

Основну роль на початку менструації грає спазм артеріол. Функціональний шар ендометрія (верхній, такий, що становить 75 % товщини) відторгається. Менструація припиняється внаслідок спазму судин і відновлення ендометрію. Фібриноліз перешкоджає утворенню спайок.

Проліферативна фаза характеризується індукованою Е проліферацією залоз і стромі.

Секреторна фаза характеризується індукованою П секрецією залоз.

У пізній секреторній фазі індукується децидуалізація, вона є незворотнім процесом. За відсутності настання вагітності в ендометрії відбувається апоптоз із подальшою появою менструації (*рис. 4*).

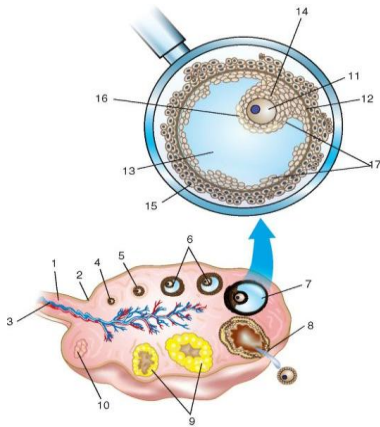


Рис. 3. Будова яєчника. Етапи розвитку домінуючого фолікула і жовтого тіла:

1 – зв'язка яєчника; 2 – білкова оболонка; 3 – судини яєчника (кінцева гілка яєчникової артерії і вени); 4 – примордіальний фолікул; 5 – преантральний фолікул; 6 – антральний фолікул; 7 – преовуляторний фолікул; 8 – овуляція; 9 – жовте тіло; 10 – біле тіло; 11 – яйцеклітина (ооцит); 12 – базальна мембрана; 13 – фолікулярна рідина; 14 – яйценосний горбок; 15 – тека-оболонка; 16 – блискачча оболонка; 17 – гранульозні клітини

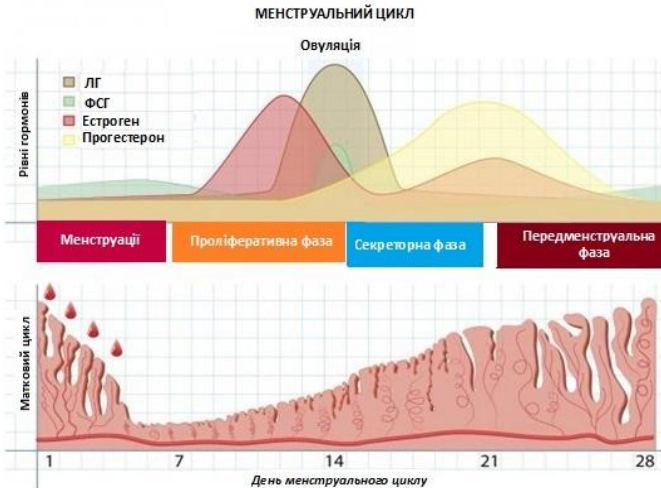


Рис. 4. Схема процесів, що відбуваються в ендометрії

Якщо імплантація не сталася, залози перестають продукувати секрет, а у функціональному шарі ендометрія починаються дегенеративні зміни. Безпосередня причина його відторгнення – різке зниження вмісту естрадіолу і П у результаті інволюції жовтого тіла. У ендометрії знижується венозний відтік і відбувається розширення судин. Далі звужуються артерії, що призводить до ішемії, uszkodження тканин і функціональної втрати ендометрія. Потім починається кровотеча з фрагментів артеріол, що залишилися у базальному шарі ендометрія. Менструація припиняється при звуженні артерій, ендометрій відновлюється. Таким чином, припинення кровотечі в судинах ендометрія відрізняється від гемостазу в інших

частинах організму. Як правило, кровотеча припиняється в результаті згустення тромбоцитів і відкладення фібрину, що призводить до рубцювання. В ендометрії рубцювання може привести до втрати його функціональної активності. Для уникнення цих наслідків потрібна альтернативна система гемостазу. Скорочення судин є механізмом припинення кровотечі в ендометрії. При цьому рубцювання мінімізоване фібринолізом, який руйнує кров'яні згустки. Пізніше відновлення ендометрія і утворення нових кровоносних судин (ангіогенез) призводить до завершення кровотечі впродовж 5–7 днів від початку менструального циклу. Вплив відміни Е і П на менструацію визначений чітко, але залишається незрозумілою роль паракринних медіаторів. Вазоконстриктори (простагландин F2a, ендотелін-1 і ТАФ) можуть продукуватися в межах ендометрія і брати участь у скороченні судин. Так само вони сприяють початку менструації і подальшому її контролю. Ці медіатори можуть регулюватися дією судинорозширювальних агентів, таких як простагландин E2, простагландин, оксид азоту, які продукуються ендометрієм. Простагландин F2a має виражену судинозвужувальну дію, посилює спазм артерій й ішемію ендометрія, викликає скорочення м'язів ендометрія, що, з одного боку, зменшує кровотік, а з іншого, сприяє видаленню відторгнутого ендометрія. Відновлення ендометрія вимагає залозову та стромальну регенерацію і ангіогенез. СЕЧЗ і ФЧЗ виявлені в ендометрії і є сильними агентами, що стимулюють ангіогенез. Виявлено, що естрогенпродукована залозова та стромальна регенерація посилюється під впливом ЕЧЗ. Такі чинники зростання, як ТЧЗ та ІЛ, особливо ІЛ-1, мають велике значення.

Класифікація аменореї

За часом виникнення аменореєю підрозділяють на первинну (ПА) та вторинну (ВА). **Первинна аменорея** – повна відсутність менструацій протягом попереднього життя; **вторинна аменорея** – припинення менструацій, які були раніше, не менше, ніж на 6 міс за умови відсутності фізіологічних змін (вагітність або лактація, клімакс).

Розрізняють також аменорею справжню та несправжню.

Справжня аменорея спостерігається при відсутності циклічних процесів у яєчниках, матці, у системі гіпофіз–гіпоталамус. За етіологією буває до пубертатного віку, протягом вагітності, лактації та у старечому віці і є фізіологічною. До пубертатного віку менструація відсутня у зв'язку з незрілістю статевих органів та низьким рівнем статевих гормонів. Під час вагітності утворюється плацента, що продукує стероїдні (Е і П) і білкові (хоріонічний гонадотропін) гормони, співвідношення яких припиняє функцію яєчників та відторгнення ендометрія. Дуже рідко на тлі вагітності можна зустріти триваючі функціональні зміни в матці та яєчниках. У 75 % жінок у період лактації виникає «лактаційна» аменорея, вона триває від 5 міс

до 2 років. Механізм «лактаційної» аменореї є нервово-рефлекторним. Нервовим імпульсом, що надходить у гіпофіз у результаті подразнення рецепторів молочної залози, стимулюється виділення ЛТГ, який збільшує секреторну функцію молочних залоз і пригнічує гонадотропну функцію гіпофіза – настає аменорея, проте іноді виникають ановуляторні цикли. У старечому віці зовнішні і внутрішні статеві органи атрофуються, статеві залози не функціонують, пригнічується виділення гонадотропних гормонів.

Несправжня аменорея (криптоменорея, або прихована менструація) – це відсутність менструації при наявності циклічних процесів у матці, яєчниках. Спостерігається при анатомічних вадах розвитку статевих органів – атрезії або відсутності піхви, заростанні маткового вічка в результаті рубцевих змін, атрезії дівочої пліви (рис. 5). Клінічно несправжня менструація маніфестує болем у нижній частині живота, в поперековій ділянці. Іноді виникає картина «гострого живота» в результаті надходження крові через труби в черевну порожнину. При піхвовому або ректальному дослідженні вдається пропальпувати гематокольпос, гематометру або гематосальпінкс. До наступної менструації ці утворення можуть розсмоктуватися. Лікування хірургічне.



Рис. 5. Анатомічні вади розвитку статевих органів жінки

Патологічна аменорея

Первинна патологічна аменорея виникає при різкому недорозвитку або аплазії матки і яєчників на тлі загального інфантилізму. Причинами затримки розвитку організму можуть бути важкі захворювання (туберкульоз, малярія), що виникли в дитинстві, а також неправильне харчування, гіпофункція або гіперфункція гіпофіза. Ушкодження організму, які

виникли в дитячому віці, а тим більше внутрішньоутробно, найчастіше супроводжуються соматичними порушеннями, а також відсутністю вторинних статевих ознак, недорозвиненням геніталій, пригніченням або прискоренням зростання.

В етіології первинної аменореї велике значення мають порушення функції надниркових залоз, гіпоталамуса, щитоподібної та інших залоз внутрішньої секреції, а також хромосомні порушення. Хромосомні аномалії виникають при патогенному впливі на розвиток ембріона під час статевої диференціації (рис. 6).

Хромосомне визначення статі

XXY	синдром Клайнфельтера	стерильний	1/700 чоловіків
XO	синдром Тернера	стерильна	1/2700 жінок
XX	чоловік XX	стерильний	1/20000 народжень
XУ	синдром Морріса	стерильна	1/100000 народжень
XXX	трисомія X	фертильна	1/500 жінок

Рис. 6. Основні аномалії детермінації статі у людини, які пов'язані зі статевими хромосомами

Генетично детерміновані синдроми, які приводять до відсутності матки або яєчників (рис. 7):

- синдром Морріса: каріотип XY, немає матки, яєчка гормонально активні, існує висока імовірність малігнізації;
- синдром Майєра–Рокітанського–Кюстнера: каріотип XX (норма), аплазія матки та піхви, яєчники існують;
- синдром Шерешевського–Тернера: каріотип XO, дисгенезія гонад, матка присутня.



Рис. 7. Можливі причини відсутності матки та яєчників

Вторинна патологічна аменорея виникає в результаті дії наступних факторів:

а) місцеві: пухлини, аномалії положення статевих органів, запальні процеси, нориці акушерсько-гінекологічного походження;

б) загальні: хронічне отруєння морфієм, ртуттю, свинцем, гострі інфекційні захворювання, хронічні інфекції, анемії, неповноцінне харчування, порушення функції залоз внутрішньої секреції, зниження функції гіпофіза в результаті запалення, пухлин, патологічного післяпологового періоду.

Зазвичай ВА не впливає на соматичний розвиток.

Залежно від переважного рівня ураження розрізняють аменорею з ураженням гіпоталамуса, гіпофіза, яєчників, матки, ШЗ. У результаті взаємозв'язку в діяльності ендокринних залоз порушення функції однієї викликають цілий комплекс змін в інших. Виділяють п'ять рівнів регуляції менструального циклу: 1-й – органи-мішені, 2-й – яєчники, 3-й – гіпофіз, 4-й – гіпоталамус і 5-й (найвищий) – ділянки головного мозку, які мають зв'язки з гіпоталамусом і впливають на його функцію, які включають неокортекс.

Роль позагіпоталамічних структур головного мозку, в тому числі кори великого мозку, полягає в синтезі нейронами нейротрансмітерів і нейромоделюляторів, таких як ацетилхолін, катехоламіни, серотонін, дофамін і гістамін, які надають регулюючий вплив на гіпофізотропні функції гіпоталамуса. Гіпоталамус за рахунок синтезу в аркуатних і паравентрикулярних ядрах ГЛ і пролактинінгібуючого фактора здійснює прямий вплив на гіпофіз. На синтез ГнГР впливають нейротрансмітери і нейромедіатори позагіпоталамічних структур ЦНС – прямі: стимуляція і пригнічення; ауторегуляція секреції ГЛ – ультракороткий зворотний зв'язок; тропні гормони гіпофіза – короткий зворотний зв'язок; статеві стероїдні гормони – довгий зворотний зв'язок. В аденогіпофізі здійснюється синтез різних речовин, в тому числі гормонів, які безпосередньо беруть участь у регуляції репродуктивної системи: ЛГ, ФСГ і Прл. На рівень тонічної секреції тропних гормонів впливає в основному цирхоральний викид ГЛ, тобто гіпоталамус, а циклічна секреція регулюється головним чином за механізмом негативного і позитивного зворотного зв'язку, отже, залежить від впливу стероїдів на гіпофіз. У яєчниках відбувається синтез стероїдних гормонів, а також дозрівання і вивільнення гамет і формування жовтого тіла. До основних тканин яєчника, що синтезують гормони, відносять теку і гранульозу, в яких присутній повний набір ферментів, що дозволяють синтезувати всі три статеві стероїди: андрогени, Е і П.

Залежно від переважного рівня ураження органа можна умовно виділити центральну аменорею і периферичну.

Центральна аменорея

Аменорея центрального генезу пов'язана з порушеннями в гіпоталамусі, гіпофізі й корі головного мозку (психогенна), частіше буває функціональною і, як правило, виникає в результаті впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища (рис. 8). Механізми порушення реалізуються через нейросекреторні структури головного мозку, що регулюють тонічну і циклічну секрецію гонадотропінів. Під впливом стресу відбувається надлишкове виділення ендogenous опіоїдів, що знижують утворення дофаміну, а також зменшення утворення і виділення гонадоліберину, що може призводити до аменореї. При незначних порушеннях збільшується число ановуляторних циклів, що призводить до недостатності лютеїнової фази.

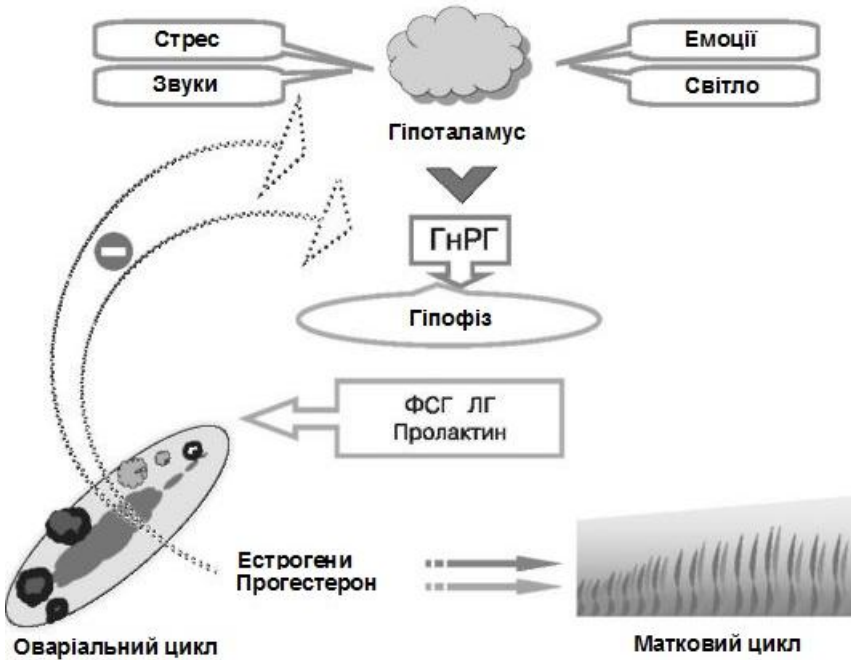


Рис. 8. Схема патогенезу центральної форми аменореї

Психогенна аменорея виникає при переляку, тривалих важких переживаннях, психозах, помилковій вагітності, страху в зв'язку з можливою вагітністю, порушенні харчування (голодування або переїдання). Причина: блокада ЛГ-релізинг гормону. Обумовлені стресом зміни функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи зберігаються протягом тривалого періоду після закінчення впливу стресового фактора. У приматів, які зазнали короткого стресу, менструальні цикли залишалися овуляторними,

проте було відмічено зниження пікового підвищення ЛГ і рівня П на 51,6 % у разі, якщо стресова дія починалася в фолікулінову фазу, і на 30,9 % – з початком лютеїнової фази. Порушення менструального циклу зберігалися протягом 3–4 циклів після закінчення стресової дії, що збігається з персистенцією підвищеного рівня кортизолу. Очевидно, існування і адекватне функціонування жовтого тіла є найбільш уразливою фазою менструального циклу.

Найчастіше виникненню центральних форм аменореї передують психічні травми, нейроінфекції, інтоксикації, стреси, ускладнені вагітність і пологи. Аменорея спостерігається у кожної третьої хворої на шизофренію і маніакально-депресивний психоз, особливо в період загострення. Мають значення психологічний стрес і перенесені в дитинстві інфекційні захворювання. Фізичні перевантаження, зв'язані зі значною емоційно-м'язовою напругою, можуть викликати аменорею з психічними, астено-невротичними або астено-депресивними порушеннями. Менструація припиняється раптово, разом із цим спостерігаються дратівливість, плаксивість, головний біль, порушення пам'яті, працездатності, сну. Під час війни в результаті вимушеного голодування жінки різко худнули, що призводило до порушень у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці й до так званої «аменореї військового часу». Цьому сприяли і психоемоційні навантаження. Функціональні порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи призводять до розвитку нервової анорексії, хвороби Іценко–Кушинга, гігантизму, функціональної гіперпролактинемії.

Причини функціональних порушень гіпоталамо-гіпофізарної системи:

- хронічний психогенний стрес;
- хронічні інфекції (часті ангіни) й особливо нейроінфекції;
- ендокринні захворювання;
- прийом препаратів, що виснажують запаси дофаміну в ЦНС (резерпін, опіоїди, інгібітори моноаміноксидази) і впливають на секрецію і обмін дофаміну (галоперидол, метоклопрамід).

Анатомічні порушення гіпоталамо-гіпофізарних структур, що призводять до виникнення синдрому Шихана і гіперпролактинемії, полягають в наступному:

- гормонально активні пухлини гіпофіза: пролактинома, змішані аденоми гіпофіза, що секретують пролактин і АКТГ;
- пошкодження ніжки гіпофіза в результаті травми або хірургічного втручання, впливу радіації;
- некроз тканини гіпофіза, тромбоз судин гіпофіза.

Незалежно від причин ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки відбувається порушення продукування гіпоталамічного ГнГР, що призводить до зміни секреції ФСГ, ЛГ, АКТГ, СТГ, ТТГ і пролактину. При цьому може порушуватися циклічність їх секреції. При порушенні гормонопро-

дукуючої функції гіпофіза виникають різноманітні синдроми. Зниження секреції ФСГ і ЛГ призводить до порушення розвитку фолікулів і, отже, недостатнього продукування яєчниками Е. Вторинна гіпоестрогенія, як правило, супроводжується гіперандрогенією, яка в свою чергу сприяє виникненню вірального синдрому, помірно вираженому при гіпоталамо-гіпофізарних порушеннях.

Оскільки гіпофіз відповідальний і за обмінні процеси, при ураженні гіпоталамо-гіпофізарної ділянки хворі мають характерний зовнішній вигляд. У них спостерігаються ожиріння, місяцеподібне обличчя, жировий фартух, стрії на животі і на стегнах, але може бути і надмірна худорба зі слабо вираженими вторинними статевими ознаками. Ожиріння і значне схуднення в результаті порушень гіпоталамо-гіпофізарної ділянки посилюють прояви гормональної дисфункції.

До аменореї при нервовій анорексії (рис. 9) призводить різке зниження секреції гонадотропінів. Це часто спостерігається при наполегливому бажанні схуднути і швидкому зниженні маси тіла на 15 % і більше. Така патологія поширена серед дівчат-підлітків, що виснажують себе дієтою та фізичними навантаженнями, і може бути початком психічного захворювання. Відсутність менструації – одна з найперших ознак початку захворювання, яка приводить дівчат до акушера-гінеколога. При огляді відзначається різке зменшення підшкірної жирової клітковини при жіночому типі статури. Вторинні статеві ознаки розвинені нормально. При гінекологічному огляді виявляється помірна гіпоплазія зовнішніх і внутрішніх статевих органів. Втрата маси тіла, що триває, може призводити до брадикардії, гіпотонії, гіпотермії. Надалі з'являються дратівливість, агресивність, кахексія з повною втратою апетиту і відразу до їжі. Гіпоестрогенний стан разом із недостатністю харчування обумовлює схильність вохрих до остеопорозу.



Рис. 9. Психогенна аменорея – анорексія

Гіпоталамічна аменорея

Вроджена патологія гіпоталамо-гіпофізарної системи може призвести до адипозо-генітальної дистрофії. Адипозо-генітальна дистрофія (синдром Пехкранца–Бабинського–Фреліха) частіше виникає до статевого дозрівання, в результаті ураження паравентральних і вентрамедіальних ядер гіпоталамуса пухлиною або запальним процесом; після нейрогенних інфекцій; після перенесених у дитинстві епідемічного паротиту, черевного тифу, грипу (нейротропні інфекції); може також грати роль сімейний фактор.

Клінічно захворювання проявляється посиленням накопиченням підшкірної жирової клітковини в ділянках живота, таза, стегон, грудних залоз (рис. 10). Обличчя округле, маса тіла вище норми на 15–30 кг. Шкіра ніжна, м'яка, «мармурова». Інтелект не порушений. На лобку і в пахвових западинах волосся рідке або відсутнє. Статеві органи гіпопластичні, малі статеві губи недорозвинені, піхва вузька, матка зменшена в розмірах. Іноді виникають симптоми стиснення зорових нервів до атрофії – головний біль, підвищення внутрішньочерепного тиску.



Рис. 10. Синдром Пехкранца–Бабинського–Фреліха (адипозо-генітальна дистрофія)

При підозрі на наявність пухлини проводять рентгенологічне дослідження, КТ, МРТ.

При лабораторних обстеженнях гормонального профілю виявляється знижена екскреція ФСГ, ЛГ, Е і прегнандіолу. У вагінальному кольпоцитологічному мазку – проміжні клітини, парабазальні й базальні – 30–40 %, поверхневі – поодинокі. Гіпоглікемічна крива після навантаження – плоска. Основний обмін знижений.

Диференційний діагноз адипозо-генітальної дистрофії проводять із синдромом Лоренса–Муна–Бідля – генетичним захворюванням з успадкуванням за аутосомно-рецесивним типом. Клініка подібна, але поєднується

з розумовою відсталістю, вадами розвитку (полідактилія, пігментний ретиніт, сліпота та ін.); з посткастраційним синдромом – мають бути відповідні вказівки в анамнезі, гормональний профіль буде з підвищенням екскреції ГГ (особливо ФСГ) та зниженим рівнем Е; з аліментарним ожирінням – екскреція гонадотропних гормонів у межах норми або дещо знижена, екскреція яєчникових гормонів у межах норми.

Лікування при наявності пухлини хірургічне в поєднанні з комплексною терапією, спрямованою на нормалізацію маси тіла і показників яєчникових гормонів.

При первинній аменореї (гіпогонадотропному синдромі, з затримкою статевого дозрівання) забезпечують наступне:

- формування жіночого фенотипу – індукція менструації: застосування двофазних препаратів ЗГТ у пацієток до віку менопаузи (50 років);
- лікувальний і профілактичний ефект ЗГТ на ЦНС, ССС і кісткову систему;

- підтримку репродуктивної функції: використовують агоністи Гн-РГ у пульсуючому режимі або стимуляцію овуляції препаратами гонадотропнів.

При дисгенезії гонад і рості < 140 см проводять стимуляцію зростання – ЗГТ за допомогою рекомбінантного гормону росту. Лікуванням займається ендокринолог-педіатр протягом 6 років.

Критеріями призначення гормональних препаратів є зріст не менше 155 см і закриття зон окостеніння. Застосування Е у великих дозах пацієнтками низького росту сприяє передчасному закриттю зон росту та низькорослості. При середньому рості – формування жіночого фенотипу з 12–14 років за допомогою монотерапії низькодозованими «натуральними» Е (Естрадіолу валерат, Прогинова 21) по 1 драже (2 мг) на добу, естрадіол (Дивігель – від 500 мг до 1,5 г гелю на добу на шкіру нижньої частини передньої стінки живота, поперекової ділянки, плечей, передпліччя, або по черзі на праву чи ліву сідницю; щодня, чергувати місця нанесення, Естрамон, Естримакс) протягом 21 доби, з подальшою 7-денною перервою, протягом 6 міс, потім – обстеження на ступінь гормональної насиченості; в подальшому – збільшувати дозу Е наполовину, з додаванням прогестагенів: Прегнін, Норколут (Норетистерон), Оргаметрил (Лінастренол), Прогестерон, Дуфастон, Утрожестан; застосування двофазних або трифазних естроген-гестагенних комбінованих препаратів для ЗГТ.

Тривалість призначення гормональної терапії естрогенами залежить від індивідуальної гормональної насиченості, яка визначається за рівнем статевих гормонів у крові і даними кольпоцитологічного дослідження. Тільки при досягненні певного рівня естрогенів і за відсутності базальних і парабазальних клітин у мазках вагінальних виділень показана подальша циклічна терапія естроген-гестагенними препаратами.

Після збільшення розмірів матки і М-ехо рекомендують використовувати стимулюючу терапію Кломіфеном у дозі не більше 50–75 мг із 5–9-го дня МЦ, із наступним контролем зростання фолікулів і М-відлуння. При психогенній аменореї та у спортсменок із метою зменшення реакції на стрес проводять психотерапію з використанням малих транквілізаторів.

При тривалій аменореї (більше 3–6 міс) показано застосування низькодозованих ЗГТ. Для відновлення фертильності показана терапія, що стимулює гіпоталамо-гіпофізарну систему. Застосовують агоністи Гн-РГ в імпульсному режимі: Трипторелін – з 3-го дня МЦ по 3,75 мг кожні 28 днів, протягом 6 міс, внутрішньом'язово або 11,25 мг 1 раз на 3 міс, протягом 6 міс; Гозерелін (Золадекс) – по 3,6 мг кожні 28 днів протягом 6 міс, підшкірно в передню черевну стінку; Нонапептид (Нафарелін, Бусерелін) по 200 мкг уранці й увечері протягом 6 міс, інтраназально або препарати ФСГ і ЛГ (Пергонал – по 75 МО ФСГ і ЛГ; Пергогрин – 75 МО ФСГ і 35 МО ЛГ). При післяпологовому гіпопітуїтаризмі показана циклічна ЗГТ, однак, як правило, МЦ рідко відновлюється.

Аменорея вторинна (гіпоталамічна форма) у дівчаток на тлі гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду

Основні напрямки лікування:

- усунення встановлених в ході обстеження причин ВА;
- відновлення фізіологічних гормональних співвідношень з урахуванням рівня ураження репродуктивної системи;
- нормалізація нервово-психічного статусу;
- нормалізація маси тіла;
- профілактика рецидивів порушень ритму менструацій за типом олігоменореї та аменореї;
- призначення довготривалої ЗГТ пацієнткам із первинно-яєчничковою етіологією ВА.

Для нормалізації центральних механізмів регуляції репродуктивної системи і функції гіпоталамічних відділів головного мозку пропонується застосування наступної терапії.

Протисудомна терапія

Карбамазепін усередину 0,1 г 2 р/добу, 3–4 тиж; потім 0,1 г на ніч, 4–6 тиж; потім 0,05 г на ніч, 4–6 тиж; магнію сульфат 25 % внутрішньом'язово 50,0 1 р/2 доби, 5 ін'єкцій; Фенітоїн усередину 0,05 г (1/2 таблетки) 1 р/добу, 3–4 тиж (у подальшому тривалість і дозу ЛЗ підбирають з урахуванням динаміки ЕЕГ 1 р/20–30 діб).

Терапія ноотропними ЛЗ

Гінкго дволопатевого листя екстракт усередину 1 таблетка 3 р/добу, 1–2 міс; Пірацетам усередину 0,2 г 2 р/добу, 1 міс; вітамінотерапія (Піридоксин внутрішньом'язово 1,0 1 р/2 доби, 10 ін'єкцій + *Тіамін внутріш-

* Чергування

ньом'язово 1,0 1 р/2 доби, 10 ін'єкцій; полівітаміни всередину 1 драже 2 р/доби, 1 міс).

Терапія діуретиками

Ацетазоламід усередину 0,25 2 р/доби, 3–4 тиж (переважно у пацієнтки з внутрішньочерепною гіпертензією); Спіронолактон усередину 0,25–0,5 1 р/доби, 2–4 тиж.

Гормональна терапія

При нормальному або дещо зниженому рівні естрадіолу за відсутності переважання ЛГ над ФСГ (індекс ЛГ / ФСГ менше 2): Дидрогестерон усередину 10 мг 2 р/доби з 16-го по 25-й день МЦ, 1–6 міс; або Прогестерон усередину 100 мг 3 р/доби з 16-го по 25-й день МЦ, 3–6 міс.

При вираженій гіпоестрогенії, як і при абсолютній гіперестрогенії і індексі ЛГ / ФСГ більше 2–2,5: Етинілестрадіол/гестоден усередину 20 мкг/75 мкг 1 р/доби з 1-го по 21-й день МЦ, 3–6 міс; або Етинілестрадіол / Деzogестрел усередину 20 мкг/150 мкг 1 р/доби з 1-го по 21-й день МЦ, 3–6 міс.

Аменорея вторинна (гіпоталамічна форма) у дівчаток на тлі порушення функції ЩЗ

При ВА на тлі порушень функції ЩЗ терапія проводиться залежно від ступеня їх прояву.

При наявності субклінічного або маніфестного гіпотиреозу на тлі аутоімунного ураження ЩЗ: Левотироксин натрію всередину за 20 хв до прийому їжі, 2–3 мкг/кг 1 р/доби вранці натщесерце, тривалий час.

При субклінічному гіпотиреозі або еутиреїдному зобі після виключення аутоімунного процесу в ЩЗ: Калію йодид усередину 200 мг 1 р/доби, 6–9 міс.

Аменорея вторинна (гіпоталамічна форма) у дівчаток на тлі втрати маси тіла

При ВА на тлі втрати маси тіла (МТ) призначають дієту високої енергетичної цінності (2 500–3 000 ккал) зі включенням солоних, прямих продуктів, що підвищують апетит; травні ферменти протягом 2–3 міс. Застосовують також біогенні стимулятори: апілак під язик 10 мг 3 р/доби, 1–2 міс.

При нормалізації МТ показана вичікувальна тактика протягом 1–2 міс.

За відсутності лікувального ефекту надалі показана ЗГТ із використанням двофазних препаратів протягом 2–3 міс: Естрадіол усередину 2 мг 1 р/доби, безперервно, або Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1р/доби, безперервно.

Прийом Е необхідно продовжити до появи закономірної менструально-подібної реакції. В подальшому, як мінімум протягом 2–3 міс, проводять ЗГТ за такими схемами: Естрадіол усередину 2 мг 1 р/доби безперервно 2–3 міс + Дидрогестерон усередину 10 г 2 р/доби, з 19-го по 28-й день індукованого менструального циклу, 2–3 міс, або Прогестерон усередину

100 мг 3 р/добу, з 19-го по 28-й день індукованого МЦ, 2–3 міс, або Естрадіол усередину 2 мг 1 р/добу, 14 діб + * Естрадіол/Дидрогестерон усередину 2 мг/10 мг 1 р/добу, 14 діб; Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 9 діб + * Естрадіолу валерат/Медроксипрогестерон усередину 2 мг/10 мг 1 р/добу, 12 діб + * Естрадіолу валерат усередину 1 мг 1 р/добу, 7 діб.

Аменорея вторинна (гіпоталамічна форма) у жінок на тлі занять спортом

Основне місце в лікуванні цього виду аменореї належить зміні стилю життя (відновлення маси тіла, зниження фізичних навантажень).

Показаний прийом «малих» транквілізаторів, низькодозована ЗГТ після відновлення маси тіла: Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 9 діб + * Естрадіолу валерат/Левоноргестрел усередину 2 мг/0,15 мг 1 р/добу, 12 діб, потім перерва 7 діб; або Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 11 діб + * Естрадіолу валерат/Медроксипрогестерон усередину 2 мг/10 мг 1 р/добу, 10 діб, потім перерва 7 діб, або Естрадіолу валерат/Ципротерон усередину 2 мг/1 мг 1 р/добу, 10 діб, потім перерва 7 діб.

Для відновлення фертильності показано застосування засобів, що стимулюють овуляцію.

Аменорея вторинна (гіпоталамічна форма) у жінок на тлі втрати МТ

Рекомендується відновлення повноцінного харчування (2 000–2 500 ккал/добу), застосування вітамінотерапії (особливо вітаміни груп В, С, Е). Терапія скасовується через 2–3 міс для оцінки самостійного відновлення циклу.

За відсутності ефекту на тлі відновлення МТ і вітамінотерапії показана комбінована циклічна ЗГТ протягом 2–3 міс: Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 9 діб; Естрадіолу валерат/Левоноргестрел усередину 2 мг/0,15 мг 1 р/добу, 12 діб; потім перерва 7 діб; або Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 11 діб + * Естрадіолу валерат/Медроксипрогестерон усередину 2 мг/10 мг 1 р/добу, 10 діб, потім перерва 7 діб; або Естрадіолу валерат/Ципротерон усередину 2 мг/1 мг 1 р/добу, 10 діб, потім перерва 7 діб.

Аменорея вторинна (гіпоталамічна форма) у жінок на тлі стресу

Необхідно усунути стресовий фактор або знизити реакцію на нього (консультація з психотерапевтом, застосування «малих» транквілізаторів).

При тривалій відсутності менструацій (більше 6 міс) показано застосування комбінованої циклічної низькодозованої ЗГТ, тривалість якої в середньому становить 2–3 міс: Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 9 діб + * Естрадіолу валерат/Левоноргестрел усередину 2 мг/0,15 мг

* Після закінчення курсу лікування

1 р/добу, 12 діб, потім перерва 7 діб; або Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 11 діб + * Естрадіолу валерат/Медроксипрогестерон усередину 2 мг/10 мг 1 р/добу, 10 діб, потім перерва 7 діб; або Естрадіолу валерат/Ципротерон усередину 2 мг/1 мг 1 р/добу, 10 діб, потім перерва 7 діб.

Для відновлення фертильності показана терапія, що стимулює гіпоталамо-гіпофізарну систему – агоністи ГНРГ в імпульсному режимі або гонадотропіни: Менотропін внутрішньом'язово 150–300 МЕ 1 р/добу, в один і той же час доби, з 3–5-го дня менструальноподібної реакції до дозрівання фолікулів.

Початкова доза залежить від вираженості гонадотропної недостатності.

Доза оцінюється спостереженням за динамікою зростання фолікулів (в нормі 2 мм/добу). При повільному зростанні фолікулів дозу підвищують на 75 МО, при занадто швидкому – знижують на 75 МО. Введення ГНРГ продовжують до утворення зрілих фолікулів 18–20 мм у діаметрі, потім застосовують гонадотропін хоріонічний 10 000 ОД внутрішньом'язово, одноразово.

Після констатації овуляції проводять підтримку лютеїнової фази циклу: Дидрогестерон усередину 10 мг 1–3 р/добу, 10–12 діб; або прогестерон усередину 100 мг 2–3 р/добу, або в піхву 100 мг 2–3 р/добу, або внутрішньом'язово 1,0 2,5 % розчину 1 р/добу, 10–12 діб.

Синдром Кіарі–Фроммеля – це лакторея, яка персистує, аменорея, прогресуюча гіпотрофія статевих органів (синдром Дель Кастільо, Форбса–Олбрайта). Може розвинутися в післяпологовому періоді, або у жінок, що не народжували; після психічних травм; у результаті пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки; після тривалого прийому гормональних контрацептивів (рис. 1).



Рис. 11. Галакторея

* Після закінчення курсу лікування

Етіологія і патогенез до наступного часу не з'ясовані. Першопричиною виникнення синдрому є пошкодження центрів гіпоталамуса, які регулюють синтез рилізінг-фактора, що гальмує продукцію пролактину (ЛПГ). У результаті цього відбувається підвищення секреції ЛПГ. Підвищення ЛПГ тягне за собою зниження секреції естрогенів яєчниками і виникає аменорея.

Разом із гінекологічними розладами спостерігаються порушення вуглеводного і жирового обміну, ожиріння, нестійкість артеріального тиску, психічні розлади. Діагноз базується на даних анамнезу, рентгенологічних обстеженнях, даних КТ та підтверджується підвищенням рівня пролактину, зниженням екскреції ФСГ і Е, при нормальній екскреції 17-кетостероїдів.

Аменорея вторинна (гіпофізарна форма) на тлі гіперпролактинемії

Основним проявом гіперпролактинемії у жінок є наступні порушення МЦ: аменорея, гіпоменструальний синдром, нерегулярні менструації (часто з моменту менархе). Збільшення концентрації пролактину зазвичай призводить до розвитку безпліддя, фригідності, аноргазмії, зниження сексуального потягу, патологічного збільшення розміру молочних залоз і формуванню в них кіст або аденом. Окрім того, при значному підвищенні концентрації пролактину виникає галакторея. В результаті може спостерігатися кілька овуляцій замість однієї або, навпаки, повна їх відсутність

При вторинній аменореї на тлі гіперпролактинемії застосовують ЛЗ, що знижують рівень пролактину. Приймати препарати необхідно в середньому 6 міс після стійкого зниження рівня пролактину. Вважається, що цей термін достатній для відновлення менструального циклу і генеративної функції.

Лікувальні препарати вибору: Бромокриптин усередину 0,625–1,25 мг перед сном під час їжі; в подальшому дозу збільшують на 0,625–1,25 мг кожні 3–4 доби до 2,5–5 мг/добу, тривалість терапії визначають індивідуально; Хінаголід усередину 25 мкг 1 р/добу, 3 доби; потім 50 мкг 1 р/добу, 3 доби; потім 75 мкг 1 р/добу (при необхідності дозу щомісяця збільшують на 75 мкг/добу до 600 мкг/добу), тривалість терапії визначають індивідуально; каберголін усередину 0,125 мг 2 р/тиж (при необхідності доза через 1 міс збільшується до 0,5 мг/тиж, далі щомісяця на 0,5 мг/тиж до 2 мг/тиждень), тривалість терапії визначають індивідуально.

Гіпофізарна аменорея

Ця форма аменореї може виникати при гіпофункції передньої долі гіпофіза, що продукує, крім ГТГ, СТГ, АКТГ, ТТГ (пангіпопітуїтаризм). Окрім того, зустрічається аменорея, обумовлена порушенням тільки гонадотропної секреції при збереженні продукції інших гормонів.

Порушення менструальної функції може відбуватися і при гіперсекреції одного або декількох гормонів гіпофіза – СТГ, АКТГ, ТТГ. Залежно від часу ушкодження гіпофіза може виникнути ПА (при вродженому за-

хворюванні або в дитячому віці) або ВА (в разі розвитку хвороби в зрілому віці).

Гіпофізарний нанізм виявляється вродженою затримкою росту, яка діагностується з дитинства (рис. 12). Переважає дефіцит СТГ, рівень інших гормонів гіпофіза також знижений. Лікування спрямовано в першу чергу на збільшення росту.



Рис. 12. Зовнішній вигляд хворої на гіпофізарний нанізм

Гіпофізарна форма ВА з'являється на тлі функціональної гіперпролактинемії та пролактиноми гіпофіза. Основними проявами гіперпролактинемії є такі порушення менструального циклу, як аменорея, гіпоменструальний синдром, нерегулярні менструації (часто з моменту менархе). Збільшення концентрації пролактину зазвичай призводить до безпліддя, фригідності, аноргазмії, зниження сексуального потягу, патологічного збільшення розміру молочних залоз і формування в них кіст або аденом. Окрім того, при значному підвищенні концентрації пролактину виникає галакторея. В результаті може спостерігатися кілька овуляцій замість однієї або, навпаки, повна їх відсутність.

При вторинній аменореї на тлі гіперпролактинемії застосовують ЛЗ, що знижують рівень пролактину. Прийом препаратів необхідно продовжувати в середньому 6 міс після стійкого зниження рівня пролактину. Вважається, що цей термін достатній для відновлення менструального циклу і генеративної функції.

Лікувальні препарати вибору: Бромокриптин усередину 0,625–1,25 мг перед сном, разом із прийомом їжі; в подальшому збільшують дозу на 0,625–1,25 мг кожні 3–4 доби до 2,5–5 мг/добу, тривалість терапії визначають індивідуально; хінаголід усередину 25 мкг 1 р/добу, 3 доби, потім 50 мкг 1 р/добу, 3 доби; потім 75 мкг 1 р/добу (при необхідності дозу що-

місяця збільшують на 75 мкг/добу до 600 мкг/добу), тривалість терапії визначають індивідуально; каберголін усередину 0,125 мг 2 р/тиж (при необхідності доза через 1 міс збільшується до 0,5 мг/тиж, далі щомісяця на 0,5 мг/тиж до 2 мг/тиж), тривалість терапії визначають індивідуально.

Лікування повинно здійснюватися спільно з нейрохірургом, ендокринологом і акушером-гінекологом. Питання про необхідність хірургічного лікування вирішує нейрохірург.

В подальшому показана ЗГТ: естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 9 діб + * Естрадіолу валерат/Левоноргестрел усередину 2 мг/0,15 мг 1 р/добу, 12 діб, потім перерва 7 діб; або Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 11 діб + * Естрадіолу валерат/Медроксипрогестерон усередину 2 мг/10 мг 1 р/добу, 10 діб, потім перерва 7 діб; або Естрадіолу валерат/ципротерон усередину 2 мг/1 мг 1 р/добу, 10 діб, потім перерва 7 діб.

За показаннями призначають КС і гормони ЩЗ.

Диференціальний діагноз проводять із гіпотиреоїдною карликовістю, при котрій переважають такі симптоми, як непропорційна статура і розумова відсталість.

Синдром Шихана (синдром Шиена, Симмондса, гіпопітуїтаризм зі вторинною аменореєю) розвивається після пологів або абортів, що ускладнилися масивною крововтратою або сепсисом. Безпосередньою причиною є тромбози, спазми або емболії портальних судин гіпофіза з подальшим його некрозом (рис. 13, 14).



Рис. 13. Схема розвитку некрозу гіпофіза

* Після закінчення курсу лікування

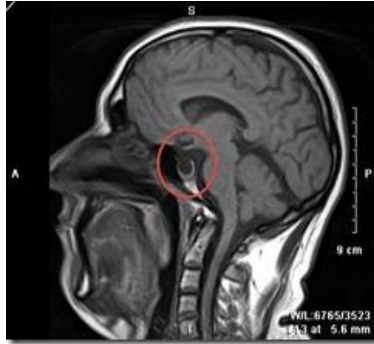


Рис. 14. Комп'ютерна томографія при синдромі Шихана

Грає роль несприятливий преморбідний фон – недорозвинення гіпоталамо-гіпофізарної системи, пізній початок менструацій і порушення МЦ, патологія вагітності. Залежно від того, яка частина гіпофізарної тканини некротизується, ознаки захворювання можуть бути явними або стертими. Хвора жінка має характерний вигляд (*рис. 15*).

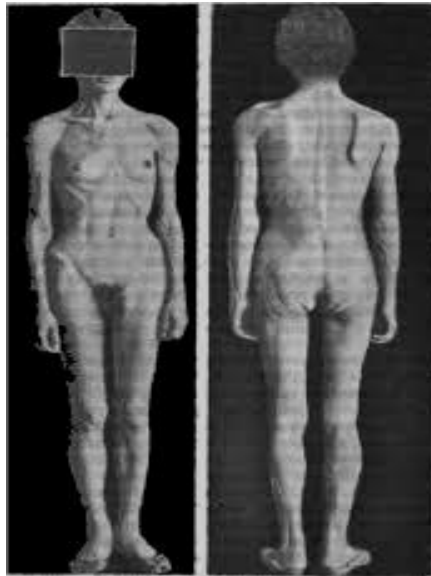


Рис. 15. Зовнішній вигляд хворої на синдром Шихана

Найбільш ранніми ознаками захворювання є відсутність лактації або раннє її припинення. Менструації після пологів або не відновлюються (вторинна аменорея), або мізерні і нерегулярні, підвищується слабкість,

зменшується маса тіла. Через кілька місяців виникає гіпотрофія статевих органів, починається випадіння волосся, знижується екскреція Е, ЛГ і ФСГ. У вагінальних мазках з'являються базальні клітини; симптом «зіниці» і феномен «папорогі» відсутні. Пізніше виникає порушення функції інших залоз внутрішньої секреції, зниження АКТГ призводить до гіпофункції кори надниркових залоз, підвищується стомлюваність, гіпотонія, зменшується екскреція 17-КС, проба з АКТГ негативна. Може виникати зменшення ТТГ та поява симптомів гіпотиреозу – апатія, млявість, сонливість, зниження основного обміну, зменшується накопичення радіоактивного йоду в ЩЗ.

При стергій формі синдрому Шихана клінічні прояви виражені слабше.

Диференційний діагноз із первинним гіпокортицизмом (хворобою Аддісона), первинним гіпотиреозом, первинною анорексією.

Хвороба Симмондса (гіпофізарна кахексія) зустрічається рідко при пухлинні гіпофіза або пошкодженні центрального гіпоталамуса.

Прогресує виснаження, занепад сил, старечий вигляд, гіпокортицизм, гіпотиреоз, гіпогонадізм (*рис. 16*).

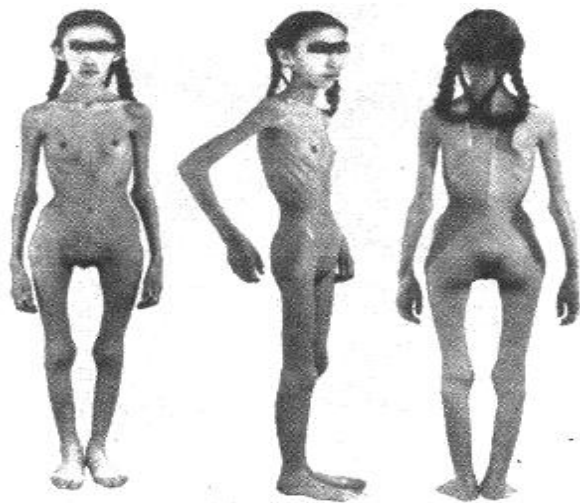


Рис. 16. Зовнішній вигляд хворої при хворобі Симмондса (гіпофізарній кахексії)

Лікування – з моменту появи ранніх ознак: замісна терапія плюс повноцінне харчування (вітаміни, сіль). При ВА на тлі післяпологового гіпопітуїтаризму (синдром Шихана) залежно від клінічних проявів призначається замісна терапія відповідними гормонами. При аменореї або олігоменореї рекомендується ЗГТ статевими гормонами: Естрадіолу валерат

усередину 2 мг 1 р/добу, 9 діб + * Естрадіолу валерат/Левоноргестрел усередину 2 мг/0,15 мг 1 р/добу 12 діб, потім перерва 7 діб; або Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 11 діб + * Естрадіолу валерат/Медрокси-прогестерон усередину 2 мг/10 мг 1 р/добу, 10 діб; потім перерва 7 діб або Естрадіолу валерат/Ципротерон усередину 2 мг/1 мг 1 р/добу, 10 діб, потім перерва 7 діб.

Показано спостереження ендокринологом і акушером-гінекологом. Хворих із тяжкою формою синдрому Шихана лікують тільки в умовах ендокринологічного стаціонару.

Гіпофізарний синдром (синдром подовження кінцівок при відносно вузькому кістковому тазі і плечовому поясі) виникає під час статевого дозрівання і проявляється випадінням гонадотропної функції гіпофіза зі збереженням інших, первинною аменореею та недорозвиненням статевих органів і євнухійними пропорціями тіла. Євнухійдизм визначається дефіцитом в організмі статевих гормонів, що регулюють розвиток статевих органів і забезпечують формування вторинних статевих ознак і нормальне функціонування багатьох органів та систем. Ослаблення синтезу і секреції гормонів може бути викликано як первинною патологією гормонопродукуючих елементів яєчника, так і порушенням гонадотропної функції гіпоталамо-гіпофізарної системи. Недостатність статевих залоз у допубертатному періоді веде до порушення їх гермінативної функції, недорозвинення статевих органів і вторинних статевих ознак, порушення обміну речовин і пропорцій скелета (за рахунок запізнення закриття епіфізарних зон і, як наслідок, збільшення тривалості росту кісток). Захворювання зазвичай виникає після перенесених інфекційних захворювань або черепно-мозкових травм.

Лабораторна діагностика: знижена екскреція ФСГ, ЛГ, Е, П, нормальні 17-КС і основний обмін. Проба з Е і з ФСГ позитивна, що підтверджує гіпофізарний генез захворювання.

Лікування – терапія статевого інфантилізму: поєднання гонадотропних і статевих гормонів; застосовують агоністи Гн-РГ в імпульсному режимі: Трипторелін – з 3-го дня МЦ по 3,75 мг кожні 28 днів, протягом 6 міс, внутрішньом'язово або 11,25 мг 1 раз у 3 міс, протягом 6 міс; Гозерелін (Золадекс) – по 3,6 мг кожні 28 днів протягом 6 міс, підшкірно в передню черевну стінку; Нонапептид (Нафарелін, Бусерелін) по 200 мкг уранці й увечері протягом 6 міс, інтраназально або препарати ФСГ і ЛГ (Пергонал – по 75 МО ФСГ і ЛГ; Пергогрин – 75 МО ФСГ і 35 МО ЛГ) та Е (фолікулін внутрішньом'язово по 5–10 тис. ОД/добу, або Синестрол по 1 мг/добу протягом місяця). При констатації позитивного ефекту циклічну гормональну терапію чергують зі введенням гонадотропінів.

* Після закінчення курсу лікування.

При помірному пригніченні гонадотропної функції лікування призначається залежно від характеру ендокринних порушень, пацієнтки потребують спостереження у ендокринолога, нейрохірурга, акушера-гінеколога.

При гіпогонадотропному гіпогонадізмі показана комбінована циклічна низькодозована ЗГТ статевими гормонами до віку менопаузи: Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 9 діб + * Естрадіолу валерат/левоноргестрел усередину 2 мг/0,15 мг 1 р/добу, 12 діб, потім перерва 7 діб; або Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 11 діб + * Естрадіолу валерат/Медроксипрогестерон усередину 2 мг/10 мг 1 р/добу, 10 діб, потім перерва 7 діб або Естрадіолу валерат/Ципротерон усередину 2 мг/1 мг 1 р/добу, 10 діб, потім перерва 7 діб.

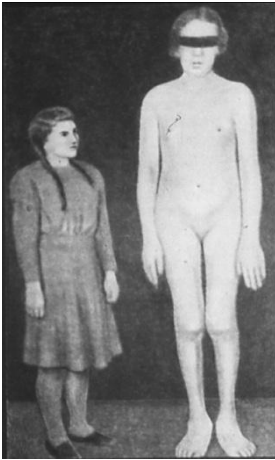


Рис. 17. Гігантизм у дівчинки 14 років (порівняно зі здоровою дівчинкою того ж віку)

Аменорея при акромегалії або гігантизмі (гіперпродукція СТГ) виникає при пухлинах передньої долі гіпофіза, рідше – при запаленні або травмі. Гігантизм (рис. 17) зазвичай поєднується з первинною аменореєю, акромегалія – зі вторинною.

Рентгенологічно та при КТ виявляється розширення або деструкція турецького сідла.

Лабораторна діагностика: зниження Е, 17-КС. У кольпоцитологічних вагінальних мазках виявляється переважна кількість базальних клітин.

Диференційний діагноз з синдромом Марфана – спадковий гігантизм, при якому високий зріст поєднується з вадами серцево-судинної системи і вивихом кришталика. Розміри турецького сідла в нормі.

Лікування: Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 9 діб + * Естрадіолу валерат/Левоноргестрел усередину 2 мг/0,15 мг 1 р/добу, 12 діб, потім перерва 7 діб; або Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 11 діб + * Естрадіолу валерат/Медроксипрогестерон усередину 2 мг/10 мг 1 р/добу, 10 діб, потім перерва 7 діб; або Естрадіолу валерат/Ципротерон усередину 2 мг/1 мг 1 р/добу, 10 діб, потім перерва 7 діб.

Периферичні форми аменореї (ФА) Яєчникова ФА

Ця форма аменореї пов'язана з дефектом тканини або аплазією яєчників, обумовленою хромосомними аномаліями.

* Після закінчення курсу лікування.

Синдром Шерешевського-Тернера. Вроджена патологія, яка зустрічається в 1–2 випадках на 3000 новонароджених дівчаток, моносомія ХО (рис. 18).



Рис. 18. Зовнішній вигляд хворої з синдромом Шерешевського–Тернера (45ХО)

Діти відрізняються малим ростом й масою, бочкоподібною грудною кліткою, короткою и широкою шиєю, наявністю птозу, високим верхнім піднебінням, низьким розташуванням вух. Мають місце численні дефекти розвитку внутрішніх органів. У дорослих зріст не перевищує 140 см. Розвивається статевий інфантилізм – вторинні статеві ознаки та молочні залози відсутні, піхва та матка недорозвинені.

Лабораторна діагностика: відсутність статевого хроматину, знижена екскреція Е, атрофічний тип вагінального мазка, підвищений вміст гонадотропних гормонів у сечі.

Чиста форма дисгенезії гонад зустрічається рідко (1 : 2 500). Це аномалія розвитку, при якій відсутня функціонально активна гормонопродукуюча тканина яєчника, замість тканини яєчника – сполучотканинні тяжі; 30 % аномалій розвитку статевих органів відноситься до генних та хромосомних аномалій.

Різко виражений інфантилізм не супроводжується соматичними аномаліями. Фенотип жіночий, каріотип чоловічий ХУ або мозаїцизм ХУ/ХХ. Статевий хроматин негативний або знижений. Екскреція статевих і гонадотропних гормонів – знижена екскреція Е, підвищений вміст у сечі ФСГ, ЛГ, атрофічний тип вагінального мазка. Клінічно проявляється від-

сутністю менархе, пізнім розвитком вторинних статевих ознак у віці 16 років і пізніше.



Рис. 19. Гермафродитна будова зовнішніх статевих органів

Змішана форма дисгенезії гонад також зустрічається рідко. Проявляється гермафродитною будовою зовнішніх статевих органів (рис. 19), недорозвиненням матки та піхви. На місці яєчників – з одного боку рудиментарний яєчник, з іншого – яєчко. Часто у таких дівчаток розвиваються пухлини гонад. Статевий хроматин негативний або знижений. Каріотип ХО/ХУ або ХУ. Екскреція Е знижена, 17-КС – підвищена.

Дисгенезія гонад: каріотип чоловічий ХУ, дисгенезія гонад мозаїцизм ХУ/ХХ (рис. 20).

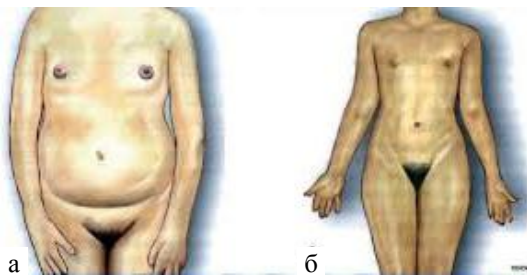


Рис. 20. Дисгенезія гонад:
а – вигляд при чоловічому каріотипі;
б – вигляд при мозаїцизмі

Лікування: при дисгенезії гонад і рості < 140 см проводять стимуляцію росту – ЗГТ за допомогою рекомбінантного гормону росту. Лікуванням займається ендокринолог-педіатр протягом 6 років.

Критеріями призначення гормональних препаратів є ріст не менше 155 см і закриття зон окостеніння. У пацієток із низьким ростом застосування Е сприяє передчасному закриттю зон росту і подальшій низькоростості. При середньому рості проводять формування жіночого фенотипу з 12–14 років за допомогою монотерапії низькодозованими «натуральними» Е: Естрадіолу валерат, Прогинова 21 по 1 драже (2 мг) на добу, Естрамон, Естримакс, Дивігель – від 500 мг до 1,5 г гелю на добу на шкіру нижньої частини передньої стінки живота, поперекової ділянки, плечей, передпліч, сідниць; щодня, місця нанесення чергувати. Препарати застосовують протягом 21 доби, з 7-денною перервою, протягом 6 міс. Надалі проводять обстеження ступеня гормональної насиченості; в подальшому збільшують дозу Е наполовину, з додаванням прогестагенів: Прегнін, Норколут

(Норетистерон), Оргаметрил (Лінестренол), Прогестерон, Дуфастон, Утрожестан); застосовують естроген-гестагенні комбіновані препарати для ЗГТ.

Тривалість призначення гормональної терапії Е залежить від індивідуальної гормональної насиченості, яка визначається рівнем статевих гормонів у крові і даними кольпоцитологічного дослідження. Тільки при досягненні нормального рівня Е і за відсутності базальних і парабазальних клітин у мазках вагінальних виділень показана подальша циклічна терапія естроген-гестагенними препаратами.

Після збільшення розмірів матки і М-еха рекомендують використовувати стимулюючу терапію Кломіфеном у дозі не більше 50–75 мг із 5–9-го дня МЦ, із наступним контролем зростання фолікулів і М-еха. При психогенній аменореї й у спортсменок, із метою зменшення реакції на стрес, проводять психотерапію з використанням малих транквілізаторів. При тривалій аменореї (більше 3–6 міс) показано застосування низькодозованих ЗГТ. Для відновлення фертильності показана терапія, що стимулює гіпоталамо-гіпофізарну систему. Для цього застосовують агоністи Гн-РГ в імпульсному режимі: Трипторелін – від 3-го дня МЦ по 3,75 мг кожні 28 днів, протягом 6 міс, внутрішньом'язово або 11,25 мг 1 раз у 3 міс, протягом 6 міс; Гозерелін (Золадекс) – по 3,6 мг кожні 28 днів протягом 6 міс, підшкірно в передню черевну стінку; Нонапептид (Нафарелін, Бусерелін) по 200 мкг уранці й увечері протягом 6 міс, інтраназально, або препарати ФСГ і ЛГ (Пергонал – по 75 МО ФСГ і ЛГ; Пергогрин – 75 МО ФСГ і 35 МО ЛГ). При післяпологовому гіпопітуїтаризмі показана циклічна ЗГТ, однак, як правило, МЦ рідко відновлюється.

Усі форми яєчникової аменореї, окрім СПКЯ і гормонально активних пухлин, вимагають довготривалого застосування ЗГТ статевими гормонами до віку природної менопаузи з метою профілактики передчасного старіння і метаболічних порушень. До статевого дозрівання лікування дівчаток спрямовано на збільшення росту (при синдромі Шерешевського–Тернера), при дисгенезії гонад у дівчаток – на розвиток вторинних статевих ознак та появу менархе. У дорослих жінок терапія спрямована на підтримку менструальної функції та розвиток вторинних статевих ознак.

У пацієнок до 40–45-річного віку під постійним наглядом потрібно застосування Е (Мікрофолін по 0,05 мг в день, 20 днів з 10-денною перервою, протягом 6–8 міс), після появи менструації – дво- і трифазних комбінованих естроген-гестагенних препаратів або мікродозованих КОК. Для активації рецепторного апарату статевих органів і молочних залоз рекомендується тиреоїдин по 0,1 мг та фолієва кислота по 10–20 мг щодня на тлі прийому Е. Дози препаратів є такими, що «підтримують», адже лікування довготривале.

Надалі показано призначення монофазної ЗГТ: Фемостон 1/5 (17β- естрадіол + Дидрогестерон) по 1 табл/добу без перерви; Анжелік (Естрадіол + Дроспиренон) по 1 табл/добу без перерви.

Гіпогормональна яєчниковна аменорея, не пов'язана з генетичними аномаліями, розвивається на тлі пошкодження тканини яєчників внутрішньоутробно або в дитинстві (хронічна інтоксикація матері, інфекційні захворювання в дитячому віці). У періоді статевого дозрівання з'являється первинна аменорея, євнухїдизм (рис. 21). Матка гіпопластична, піхва вузька.

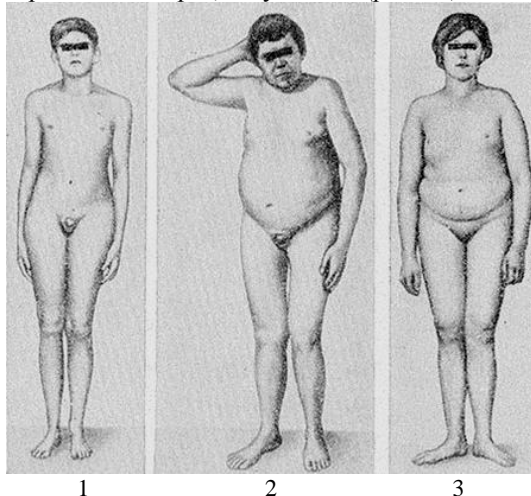


Рис. 21. Євнухїдизм:

- 1 – хлопчик до пубертату;
- 2 – чоловічий євнухїдизм;
- 3 – жіночий євнухїдизм

Лабораторна діагностика: зниження Е, підвищення гонадотропних гормонів, проба з ФСГ – негативна, з Е – позитивна.

Диференційна діагностика: з гіпофізарним євнухїдизмом (зниження гонадотропних гормонів, позитивна проба з ФСГ).

Пошкодження тканини яєчників після статевого дозрівання, викликане хронічною інфекцією, пухлинами яєчників, СПКЯ може привести до виникнення вторинної аменореї. При цьому вторинні статеві ознаки розвинені нормально або недорозвинені. При тривалій гіпофункції яєчників може настати атрофія статевих органів. Часто виникають вазомоторні розлади – припливи, запаморочення, озноби, серцебиття.

АВ (яєчниковна форма) у дівчаток та жінок на тлі синдрому виснаження яєчників.

СВЯ – це патологічний симптомокомплекс, що включає АВ, безпліддя, вегетативно-судинні порушення у жінок молодше 38 років із нормальною менструальною і репродуктивною функцією в минулому.

Частота СВЯ в популяції становить 15 %, а в структурі вторинної аменореї – до 10 %.

Головною причиною вважають хромосомні аномалії і аутоімунні розлади, що виражаються у вроджених малих розмірах яєчників з дефіцитом фолікулярного апарату, препубертатній і постпубертатній деструкції

зародкових клітин, первинному ураженні ЦНС і гіпоталамічної ділянки. Синдром виснаження яєчників – генералізований аутоімунний процес.

У виникненні СВЯ грають роль багато факторів, які в антенатальному і постнатальному періоді призводять до пошкодження і заміщення гонад сполучною тканиною. Ймовірно, на тлі неповноцінного генома будь-які екзогенні впливи (радіація, різні лікарські препарати, голодування, гіпо- і авітаміноз, вірус грипу та краснухи) можуть сприяти розвитку СВЯ. У більшості хворих несприятливі фактори діяли в період внутрішньоутробного розвитку (токсикози вагітних, екстрагенітальна патологія у матері). Початок захворювання часто пов'язаний із важкими стресовими ситуаціями, інфекційними захворюваннями. СВЯ має спадковий характер: у 46 % хворих родички відзначали порушення менструальної функції – олігоменорею, ранній клімакс.

У яєчнику при СВЯ практично відсутній фолікулярний апарат (рис. 22, 23).



Рис. 22. Яєчник при СВЯ

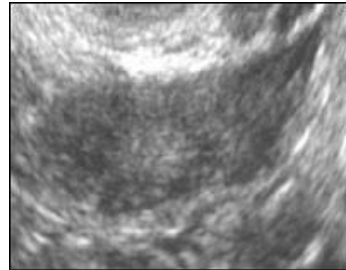


Рис. 23. Ехографічна картина виснаженого яєчника

Показано призначення ЗГТ до віку природної менопаузи і потім за показаннями. Перевагу слід надавати двофазним та трифазним естроген-гестагеним препаратам у циклічному режимі: Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 9 діб + * Естрадіолу валерат/Левоноргестрел усередину 2 мг/0,15 мг 1 р /добу, 12 діб, потім перерва 7 діб; або Естрадіолу валерат усередину 2 мг 1 р/добу, 11 діб + * Естрадіолу валерат/Медроксипрогестерон усередину 2 мг/10 мг 1 р/добу, 10 діб, потім перерва 7 діб; або Естрадіолу валерат/Ципротерон усередину 2 мг/1 мг 1 р/добу, 10 діб, потім перерва 7 діб.

Пацієнтки з СВЯ підлягають обов'язковому диспансерному спостереженню до віку 45–50 років.

АВ (яєчникова форма) у дівчаток та жінок на тлі формування СПКЯ. В основі синдрому СПКЯ лежить порушення біосинтезу стероїдних гор-

* Після закінчення курсу лікування.

монів у яєчниках унаслідок дефекту або блокади ферментів, які здійснюють синтез Е. У результаті порушення ферментних систем синтез зупиняється в стадії попередників Е (андростендіолу, 17-оксипрогестерону, тестостерону), які мають андрогенні властивості. Нестача естрогену і гіперандрогенія яєчникового походження впливають на симптоми цього захворювання. Для СПКЯ характерно двостороннє збільшення яєчників, потовщення білкової оболонки, що надає їй сіруватого або перламутрово-білуватого кольору. В кірковому шарі яєчників багато дрібних фолікулярних кіст зі світлим вмістом, число примордіальних і зрілих фолікулів зменшено (рис. 24).



Рис. 24. Полікістоз яєчників

Найбільш постійним симптомом СПКЯ є порушення менструальної функції (у 95–96 % хворих). Характерними є гіпоменструальний синдром і аменорея, рідше спостерігаються порушення у вигляді тривалих ановуляторних кровотеч.

Синдром СПКЯ майже завжди супроводжується безпліддям. У хворих, в анамнезі яких були пологи і аборти, вагітність спостерігалася до розвитку типової форми СПКЯ.

Найчастіше ознакою захворювання (86–90 % хворих) є гірсутизм – патологічне оволосіння. Типовим розташуванням надмірного оволосіння є навколососкові кола молочних залоз, передня черевна стінка, ноги, обличчя (оволосіння за чоловічим типом). Ознаки гірсутизму з'являються після порушення менструальної функції і поступово посилюються.

У хворих зберігається статура жіночого типу, часто спостерігається виражене ожиріння. Загальний стан і працездатність зазвичай не порушуються. Постійною ознакою захворювання є збільшення яєчників і їх ущільнення. Матка звичайних розмірів або зменшена (рис. 25).

При ВА, яка формується на тлі СПКЯ, призначають ЗГТ: Етинілестрадіол/Гестоден усередину 30–75 мкг або 20–75 мкг 1 р/добу з 1-го по 21-й день менструального циклу, 6–12 міс; Етинілестрадіол/дезогестрел усередину 30–150 мкг або 20–150 мкг 1 р/добу з 1-го по 21-й день менструального циклу, 6–12 міс; етинілестрадіол/Дієногест усередину 30 мкг/2 мг 1 р/добу з 1-го по 21-й день менструального циклу, 6–12 міс.

Гіпергормональна яєчникова аменорея пов'язана з персистенцією фолікула, десквамації ендометрія не настає. Зміни в статевому або соматичному розвитку відсутні.

Лабораторна діагностика: підвищення рівня естрогенів, постійний феномен зіниці (+++) і папороті, переважання поверхневих клітин у мазку.

Лікування: препарати П у другу фазу менструального циклу.



Рис. 25. Яєчник при СПКЯ

Маткова ФА

Маткова ФА аменореї зустрічається в 30 % випадків усіх аменорей. Синдром Майєра–Рокітанського–Кюстнера відноситься до ПА (вроджена вада) та проявляється нормальним жіночим каріотипом XX і фенотипом, аплазією матки та піхви, наявністю і функціонуванням яєчників (рис. 26).

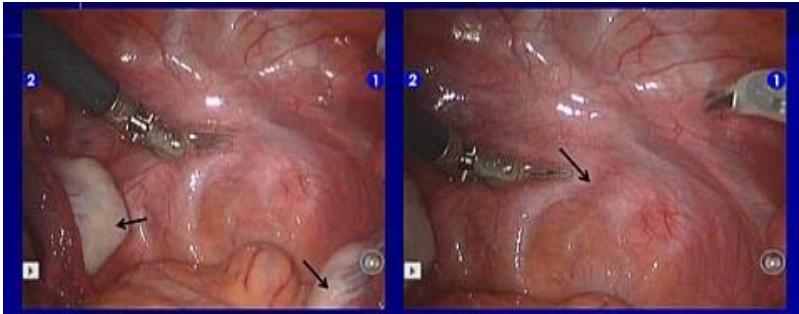


Рис. 26. Вигляд внутрішніх статевих органів при синдромі Майєра–Рокітанського–Кюстнера (відсутність матки та піхви, наявність яєчників)

Іншою генетичною формою маткової ПА є синдром Морріса або синдром тестикулярної фемінізації. При цьому каріотип чоловічий ХУ, відсутня матка та яєчники. Яєчка недорозвинені та гормонально неактивні. Фенотип є жіночим. Зовнішні статеві органи гіпопластичні за жіночим типом, піхва вузька та коротка (рис. 27).

Також маткова форма аменореї може виникати в результаті запального процесу, травм, при пологах, абортів, внутрішньоматковому введенні йоду, в результаті чого виникає ураження ендометрія.



Рис. 27. Синдром тестикулярної фемінізації (Морріса)

Якщо пошкодження відбувається до періоду статевого дозрівання, розвивається первинна аменорея, після статевого дозрівання – вторинна.

При матковій формі аменореї порушується рецепторний апарат матки, внаслідок чого не відбувається нормальної реакції на гормональну стимуляцію при нормальній функції яєчників. Соматичне і статеве дозрівання нормальне.

Синдром Ашермана – захворювання, що характеризується утворенням у порожнині матки і/або шийці матки спайок (рубцевої тканини), внаслідок чого маткова порожнина звужується. В інших випадках спайки утворюються тільки в невеликій ділянці порожнини матки. Кількість спайок визначає ступінь тяжкості: легких, помірний або важкий. Спайки можуть бути тонкими або товстими. Вони, як правило, не мають судин, що є важливим фактором, який допомагає в

лікуванні (рис. 28). У багатьох випадках передня і задня стінки матки прилипають одна до одної (рис. 29).

При додатковому обстеженні базальна температура двофазна, комбінована проба з Е і П – негативна.

Маткова аменорея може спостерігатися при атрезії внутрішнього вічка, в результаті чого кров потрапляє в черевну порожнину. Через певний час виникає вторинна недостатність яєчників і гіпофіза.

Діагностується шляхом гістологічного дослідження біопсії ендометрія. Може бути виявлений специфічний туберкульозний або гонорейний ендометрит.



Рис. 28. Синдром Ашермана

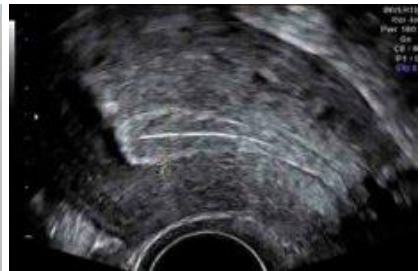


Рис. 29. Ехографічна картина синдрому Ашермана

Лікування у всіх випадках хірургічне.

При синдромі Майєра–Рокітанського–Кюстнера формують штучну піхву. При синдромі Морріса рекомендоване видалення яєчок у зв'язку

з підвищеним ризиком їх малігнізації. В обох випадках репродуктивний прогноз несприятливий. При наявності матки рекомендується гістероскопія з видаленням синехій.

Після оперативного втручання протягом 2–3 міс проводять циклічну терапію естроген-гестагенами: Естрадіол усередину 2 мг 1 р/добу (в першу добу після операції, 2–4 мг) з 1-ї по 21–28-у добу 2–3 міс + Дидрогестерон усередину 20 мг 1 р/добу з 14-ї до 28-ї доби, 2–3 міс або Прогестерон усередину 100 мг 2 р/добу з 14-ї по 28-у добу, 2–3 міс.

Іноді внутрішньоматкове втручання, спрямоване на руйнування синехій, доводиться проводити повторно.

Якщо причиною захворювання є туберкульозна інфекція, то спостереження і лікування проводяться у фтизіогінеколога.

Диференційна діагностика: гіпофізарний євнухоїдизм (зниження рівня гонадотропних гормонів, позитивна проба з ФСГ).

Список умовних скорочень

17-КС	– 17-кетостероїди
А	– андроген
АДГ	– антидіуретичний гормон
АКТГ	– адренокортикотропний гормон
ВА	– вторинна аменорея
ГЛ	– гонадоліберин
ГнРГ	– гонадотропін-рилізинг гормон
ГТГ	– гонадотропний гормон
Е	– естроген
ЕЕГ	– електроенцефалограма
ЕЧЗ	– епідермальний чинник зростання
ЗГТ	– замісна гормональна терапія
І	– інгібін
ІЛ	– інтерлейкін
КОК	– комбіновані оральні контрацептиви
КС	– кортикостероїди
КТ	– комп'ютерна томографія
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
ЛЗ	– лікувальний засіб
ЛТГ	– лютеотропний гормон
МКЗ	– міжнародна класифікація захворювань
МО	– міжнародна одиниця
МРТ	– магніторезонансна томографія
МТ	– маса тіла
МЦ	– менструальний цикл
ОД	– одиниць
П	– прогестерон
ПА	– первинна аменорея
Прл	– пролактин

Р	– релаксин
РГ	– рилізінг-гормон
СВЯ	– синдром виснажених яєчників
СЕЧЗ	– судинний ендотеліальний чинник зростання
СПКЯ	– синдром полікістозних яєчників
ССС	– серцево-судинна система
СТГ	– соматотропний гормон
Т4	– тироксин
ТАФ	– тромбоцитоактивуючий фактор
ТТГ	– тиреотропний гормон
ТЧЗ	– трансформуючий чинник зростання
ФА	– форма аменореї
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ФЧЗ	– фібропластичний чинник зростання
ЦНС	– центральна нервова система
ЩЗ	– щитоподібна залоза

ЛІТЕРАТУРА

1. Аномальные маточные кровотечения у женщин в пременопаузе: клин. практ. рук-во международной федерации гинекологов и акушеров / Общество акушеров и гинекологов Канады // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 5 (13). – С. 74 – 90.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.04.2016 № 353 «Аномальні маткові кровотечі. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги». – 2016. – 40 с.
3. Подзолкова Н. М. Нарушения менструального цикла в репродуктивном периоде / Н. М. Подзолкова, В. А. Даньшина // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 44 – 48.
4. Подзолкова Н. М. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. / Н. М. Подзолкова, О. Л. Глазкова. – Москва: ГЭОТАР-МЕДИА, 2014. – 3-е изд., испр. и доп. – 772 с.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women // Obstetrics and Gynecology. – 2012. – Practice Bulletin № 128. – P. 120 – 197.
6. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. Value Health / [Z Liu, QV Doan, P. Blumenthal, RW Dubois]. – 2007. – May–Jun, 10 (3). – P. 183–94.
7. Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment./ KD Frick, MA Clark, DM Steinwachs et al.; STOP-DUB //Research Group.Womens Health Issues. – 2009.– Jan–Feb., 19 (1). – P. 70–80.
8. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age / [G. Munro Malcolm, Hilary OD Critchley, Michael S Broder, Ian S Fraser] // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2011.– № 113. – P. 3–13.

Навчальне видання

АМЕНОРЕЯ

***Методичні вказівки
для студентів і лікарів-інтернів***

Упорядники Парашук Юрій Степанович
 Гайворонська Світлана Іванівна

Відповідальний за випуск Ю. С. Парашук



Редактор С. В. Рубцова
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А 5. Ум. друк. арк. 2,3. Зам. № 17-33358.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmu@mail.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

АМЕНОРЕЯ

*Методичні вказівки
для студентів і лікарів-інтернів*