



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Аменорея и олигоменорея

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N91, N91.0, N91.1,
N91.2, N91.3, N91.4, N91.5

Год утверждения (частота пересмотра): 2021

Возрастная категория: **Взрослые**

Год окончания действия: 2023

ID: 644

Разработчик клинической рекомендации

- **Российское общество акушеров-гинекологов**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)
- 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
- 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
- 2.1 Жалобы и анамнез
- 2.2 Физикальное обследование
- 2.3 Лабораторные диагностические исследования
- 2.4 Инструментальные диагностические исследования
- 2.5 Иные диагностические исследования
- 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
- 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации
- 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
- 6. Организация оказания медицинской помощи
- 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
- Приложение Б. Алгоритмы действий врача
- Приложение В. Информация для пациента

- Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

АКТГ- адренокортикотропный гормон;

ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников;

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии;

ГнРГ- гонадотропин-рилизинг-гормон;

ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат;

ЗГТ – заместительная гормональная терапия;

ЗМПР- закономерная менструальноподобная реакция;

ИМТ – индекс массы тела;

КР – клинические рекомендации;

ЛГ – лютеинизирующий гормон;

МПКТ – минеральная плотность костной ткани;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников;

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования;

СПКЯ – синдром поликистозных яичников;

СТГ – соматотропный гормон;

ТТГ- тиреотропный гормон;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ФГА – функциональная гипоталамическая аменорея;

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

Термины и определения

Аменорея - это отсутствие или ненормальное прекращение менструаций.

Первичная и вторичная аменорея возникают до и после менархе соответственно

Олигоменорея – частота менструаций менее 9 в год [1].

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Современное определение термина «аменорея» подразумевает под собой следующие состояния:

первичная аменорея - отсутствие менструаций в 15 лет (при условии развития вторичных половых признаков) или через 3 года после телархе, а также отсутствие развития вторичных половых признаков и менструаций к возрасту 13 лет,

вторичная аменорея - отсутствие менструаций в течение 6 месяцев при ранее нерегулярном менструальном цикле, отсутствие менструаций в течение 3 месяцев при ранее регулярном менструальном цикле [1].

Комментарии: Классическое определение термина «аменорея» подразумевает под собой отсутствие менструаций в течение 6 месяцев у ранее менструировавшей пациентки¹.

Термин «олигоменорея» подразумевает нарушение менструального цикла, при котором его длительность составляет более 35 дней [2]; или частоту менструаций менее 9 в год [1].

Комментарии: FIGO принято, что длительность нормального цикла не должна превышать 38 дней [3], так как данному требованию соответствуют параметры цикла 95% здоровых женщин.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Физиологическая аменорея включает беременность, естественную менопаузу, грудное вскармливание [4].

¹ Oxford handbook of endocrinology and diabetes. Third edition. Ed. By Wass J., Owen K., Turner H. Oxford University press. 2014. P. 330; Эндокринология: национальное руководство/Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014.-С.829; Гинекология: национальное руководство/Под ред. Г.М.Савельевой и др.-2-е изд., перераб и доп..-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017.-С. 200.

Олигоменорея или аменорея наиболее часто возникают вследствие нарушений функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, сопровождающихся гипозстрогенией, ановуляцией (функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА), гиперпролактинемия, преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [2] [5], [6], [7]. Реже наблюдаются пороки развития матки и влагалища (синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера, синдром нечувствительности к андрогенам, атрезия гимена, изолированная вагинальная агенезия и др.) или повреждения эндометрия различного генеза (синдром Ашермана) [1], [8], [9].

Первичная аменорея, связанная с нарушением функции гипоталамуса, наиболее часто проявляется первичным гипогонадотропным гипогонадизмом, в основном обусловленным мутациями генов, отвечающих за секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и чувствительность к нему [10]. Первичный гипогонадотропный гипогонадизм в сочетании с аносмией является патогномоничным признаком синдрома Каллмана. Развитие синдрома связано с нарушением миграции гонадотропин-рилизинг нейронов в передние отделы гипоталамуса. Заболевание генетически обусловлено, характеризуется дефектом гена KAL1 в X-хромосоме и наследуется аутосомно-рецессивно [11].

Наиболее частой причиной вторичной аменореи, связанной с дисфункцией гипоталамуса, является ФГА. Для данной формы аменореи характерно прекращение менструаций на фоне стресса, чрезмерных физических нагрузок или снижения массы тела. В патогенезе данной формы аменореи важную роль играет лептин, являющийся регулятором секреции ГнРГ и снижающийся при хроническом энергетическом дефиците [9].

К редким формам гипоталамической аменореи относят опухоли гипоталамической области или инфекционные поражения гипоталамуса вследствие туберкулеза, сифилиса, энцефалита или менингита [1].

Аменорея, обусловленная патологией гипофиза, наиболее часто развивается в результате гиперпролактинемии. Механизм развития гиперпролактинемии обусловлен нарушением дофаминергического ингибирующего контроля секреции пролактина гипоталамусом, а также стимуляцией секреции пролактина тиреотропным гормоном (ТТГ), ГнРГ, ацетилхолином, серотонином, эндогенными опиоидами, гистамином, окситоцином [12]. Редкими причинами гипофизарной аменореи могут быть: синдром «пустого» турецкого седла, опухоли гипофиза, секретирующие гонадотропины, адренокортикотропный гормон (АКТГ), соматотропный гормон (СТГ). Синдром пустого турецкого седла обусловлен дефектом диафрагмы турецкого седла, в результате чего от давления спинномозговой жидкости происходит деформация гипофиза и нарушение транспорта либеринов. Поражения гипофиза в результате острого инфаркта или некроза могут приводить к развитию синдрома Шихана, сопровождающегося дефицитом СТГ, гонадотропинов, АКТГ и ТТГ или к пангипопитуитаризму.

К первичной яичниковой аменорее можно отнести различные формы дисгенезии гонад, развивающихся в результате хромосомных аномалий (синдром Тернера, чистая дисгенезия гонад, синдром Свайера) [13], [14]. Более редкие формы первичной яичниковой аменореи могут быть связаны с дефектом ферментных систем – 17-альфа гидроксилазы, 17,20-лиазы, ароматазы, в результате чего нарушается стероидогенез, синтез андрогенов или их ароматизация в эстрогены [15]. При вторичной яичниковой аменорее наиболее часто встречается ПНЯ, развивающаяся в результате истощения овариального резерва и подразделяющаяся на генетическую, аутоиммунную, идиопатическую и ятрогенную формы.

Олигоменорея, особенно с менархе, наиболее часто является характерным признаком СПКЯ. Механизм развития олигоменореи и аменореи при СПКЯ связан с различными гормональными нарушениями. К их числу относят нарушения секреции и действия гонадотропинов, андрогенов, инсулина. Для каждой второй пациентки с СПКЯ характерна гипоталамическая дисфункция секреции ГнРГ, способствующая преимущественному синтезу ЛГ в сравнении с ФСГ. В результате гиперсекреции ЛГ происходит стимуляция тека-клеток и увеличение продукции андрогенов в яичниках. Механизмы формирования гонадотропной дисфункции до сих пор не ясны, обсуждается роль гиперандрогении (ГА), гиперинсулинемии (ГИ), лептина. В ряде случаев олигоменорея может являться следствием функциональных кист яичников (фолликулярные кисты и кисты желтого тела), в результате чего поддерживается постоянный уровень эстрадиола или прогестерона, что препятствует циклическим колебаниям половых гормонов и нарушает отторжение эндометрия.

Маточные формы аменореи, связанные с отсутствием матки, представлены 2-мя формами: синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера и синдром полной нечувствительности к андрогенам. В первом случае этиология заболевания точно не известна. Возможной причиной являются мутация гена АМГ или его рецептора, идентифицирована мутация галактоз-1-фосфат-уридил трансферазы [15]. В случае

синдрома полной нечувствительности к андрогенам патогенез заболевания обусловлен мутацией гена андрогенового рецептора при мужском кариотипе. В результате этого происходит развитие гонад, сохраняется секреция АМГ, сопровождаемая регрессом мюллеровых протоков и отсутствием развития матки, ее придатков и верхней трети влагалища. Отсутствие чувствительности к андрогенам приводит к отсутствию развития придатков яичка и наружных половых органов по мужскому типу, однако в связи с сохраняющейся конверсией андрогенов в эстрогены дифференцировка наружных половых органов и развитие вторичных половых признаков происходит по женскому типу с формированием женского фенотипа. Другие анатомические дефекты (агенезия влагалища, атрезия гимена), приводящие к первичной маточной аменорее, встречаются редко [15]. В 1998г. Адамян Л.В., Хашукоевой А.З. предложена классификация аномалий матки и влагалища [16].

Развитие вторичной маточной аменореи может быть обусловлено внутриматочными вмешательствами или перенесенным послеродовым эндометритом, в результате чего формируются внутриматочные синехии. При полной облитерации полости матки синехиями формируется синдром Ашермана.

Олигоменорея и аменорея могут быть обусловлены такими эндокринными заболеваниями, как врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВДКН), надпочечниковая недостаточность, гиперкортицизм, андроген-продуцирующая опухоль яичника или надпочечника, тиреоидная дисфункция [5], [14].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Среди женщин репродуктивного возраста распространенность аменореи варьирует от 5% до 13%, олигоменореи - от 8% до 22% [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25].

Соотношение первичной и вторичной аменореи – 1:10.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

N91. Отсутствие менструаций; скудные и редкие менструации;

N91.0 Первичная аменорея

N91.1 Вторичная аменорея

N91.2 Аменорея неуточненная

N91.3 Первичная олигоменорея

N91.4 Вторичная олигоменорея

N91.5 Олигоменорея неуточненная

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют первичную и вторичную аменорею (см. раздел 1.1).

Классификация аменореи по уровню нарушений репродуктивной системы представлена в таблице 1 (приложение Г1).

Общепризнанной классификации олигоменореи нет, однако, как и аменорею, ее подразделяют на первичную и вторичную.

По классификации ВОЗ выделяют 3 категории ановуляции, которая может быть причиной олиго/аменореи [26]:

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

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

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

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина определяется формой аменореи. Для всех форм аменорей длительностью более 1 года характерно наличие бесплодия.

1. Аменореи, обусловленные нарушениями на уровне гипоталамуса

Первичная гипоталамическая аменорея:

А. Синдром Калмана, характеризуется первичным гипогонадотропным гипогонадизмом, отсутствием развития вторичных половых признаков, аменореей в сочетании с аносмией.

Вторичная гипоталамическая аменорея:

Б. Функциональная гипоталамическая аменорея. Для данной формы аменореи характерно прекращение менструаций на фоне потери массы тела. Нередко выявляются субсиндромальные психические нарушения в виде расстройств приема пищи (анорексия, булимия), биполярного расстройства, тревожно-депрессивные расстройства [27].

2. Аменореи, обусловленные нарушениями на уровне передней доли гипофиза

При опухолях гипофиза могут наблюдаться прогрессирующие головные боли, нарушение полей зрения, симптомы связанные с избыточной секрецией тропных гормонов: ТТГ(гипертиреоз), АКТГ (болезнь Кушинга), СТГ (акромегалия). Гиперпролактинемия может проявляться галактореей, снижением либидо.

При неопухолевых формах поражения гипофиза, таких как синдром пустого турецкого седла, синдром Шихана, пангипопитуитаризм, наблюдаются симптомы дефицита тропных гормонов.

3. Аменорея, обусловленная нарушениями на уровне яичников

А. Дистгенезия гонад:

- с аномальным кариотипом – синдром Тернера (45X0, мозаичные формы). Для синдрома Тернера характерна первичная, реже вторичная аменорея, молочные железы не развиваются или выражены очень слабо, низкий рост, крыловидные складки кожи в области шеи, высокое «готическое небо», бочкообразная грудная клетка, вальгусная девиация суставов, пороки развития сердечно-сосудистой системы.

- нормальным кариотипом – чистая дистгенезия гонад 46XX, синдром Свайера 46XУ. В период пубертата для синдрома Свайера характерны первичная аменорея, отсутствие

развития молочных желез, скудное оволосение в области лобка и подмышек, мужской тип телосложения, высокий рост.

Б. Дефицит ферментных систем – 17-альфа гидроксилазы, 17,20- лиазы, ароматазы.

Клиническая картина заболевания определяется уровнем нарушения стероидогенеза. В случае дефекта 17-альфа гидроксилазы, обусловленного мутацией гена CYP17A1, характерны первичная аменорея, отсутствие развития вторичных половых признаков, нарушения водно-электролитного баланса в связи с увеличением уровня альдостерона, что сопровождается артериальной гипертензией. При дефиците 17,20- лиазы клинические проявления схожи, за исключением артериальной гипертензии нехарактерной для этих пациенток. Пациентки нередко предъявляют жалобы на боли внизу живота, связанные с развитием множественных функциональных кист яичников [28].

В. Преждевременная недостаточность яичников – характеризуется развитием вторичной аменореи вследствие истощения овариального резерва. Отмечаются слабовыраженные симптомы эстрогендефицита в виде вегето-сосудистых, психоэмоциональных расстройств и снижения либидо.

Г. Синдром поликистозных яичников – характеризуется олигоаменореей с менархе (олиго/ановуляцией), гиперандрогенией, признаками инсулинорезистентности (в каждом третьем случае) (см. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников») [29].

4. Маточные формы аменореи

Поражение на уровне матки и влагалища, сопровождающееся отсутствием циклических изменений эндометрия и менструального кровотечения и/или нарушением оттока менструальной крови.

Первичная маточная аменорея:

А. Синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера – первичное отсутствие менструаций при нормально развитых первичных и вторичных половых признаках, полное или частичное отсутствие матки и влагалища в 1/3 случаев ассоциированное с пороками развития мочевыводящих путей (эктопическая почка, удвоение почки, агенезия и др.).

Б. Синдром нечувствительности к андрогенам (тестикулярная феминизация) – первичное отсутствие менструаций, адренархе. Фенотип женский, как правило, высокий рост, недостаточно развитые молочные железы, отсутствие или скудное оволосение на лобке и в подмышечных впадинах.

Такие анатомические дефекты, приводящие к первичной маточной аменорее, как изолированная вагинальная агенезия, атрезия гимена характеризуются первичным

отсутствием менструаций и циклическими тазовыми болями, обусловленными гематокольпосом, гематометрой, гематосальпинксом).

Вторичная маточная аменорея

В. Внутриматочные синехии (синдром Ашермана): скудные менструации, прогрессирующие до аменореи.

5. Аменореи, обусловленные нарушениями других эндокринных желез

А. Врожденная гиперплазия коры надпочечников – признаки гиперандрогении у женщин с классическими формами дефицита 21- гидроксилазы обычно ярко выражены и при отсутствии лечения проявляются вирилизацией наружных половых органов, аменореей, выраженной алопецией и гирсутизмом. Неклассическая форма ВДКН не сопровождается признаками надпочечниковой недостаточности и проявляется довольно поздно – обычно после пубертатного возраста. Отмечаются признаки умеренной гиперандрогении: акне, гирсутизм, алопеция; часто наблюдается олигоменорея, невынашивание беременности, бесплодие.

Б. Синдром Иценко-Кушинга – клиническая картина разнообразна и может затрагивать практически все органы и системы: прибавка массы тела с неравномерным отложением жира в подкожной клетчатке, похудание рук и ног, отечность, сильно проявляющаяся на лице, повышение артериального давления, мышечная слабость (преимущественно в нижних конечностях), появление стрий (полос растяжения) на животе, плечах, бедрах, прогрессирующий гирсутизм.

В. Андроген-секретирующие опухоли надпочечников, проявляющиеся быстрым развитием вирилизации и симптомов гиперандрогении. При опухолях со смешанной секрецией, наряду с проявлениями гиперандрогенизма имеются те или иные признаки гиперкортицизма.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критериями «аменореи» является отсутствие развития вторичных половых признаков и менструаций к возрасту 13 лет, отсутствие менструаций при условии развития вторичных половых признаков в 15 лет или через 3 года после телархе, а также отсутствие менструаций в течение 6 месяцев при ранее нерегулярном менструальном цикле или в течение 3 месяцев при ранее регулярном менструальном цикле.

Критериями «олигоменореи» является нарушение менструального цикла, при котором его длительность составляет более 35 дней (по данным FIGO- более 38 дней) [3].

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется всем пациенткам проводить сбор акушерско-гинекологического анамнеза и жалоб с оценкой времени возникновения аменореи, ее связи с другими симптомами [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: При опросе пациентки следует обращать внимание на возраст менархе, наличие вторичных половых признаков, характер менструального цикла, привычки в питании и уровень физических нагрузок, психосоциальных стрессов, изменения в массе тела, переломы, прием лекарств или психоактивных веществ, хронические заболевания [15], [8], [13], [31]. Потеря массы тела, выраженный стресс, чрезмерные физические нагрузки, предшествующие развитию аменореи, свидетельствуют о ФГА. Галакторея, вновь появившиеся или прогрессирующие хронические головные боли, особенно в сочетании с выпадением полей зрения могут указывать на опухоль гипоталамуса или гипофиза (в том числе пролактин-продуцирующую опухоль гипофиза) [32], а акне или гирсутизм могут указывать на наличие гиперандрогении [32], [33], [34]. Вазомоторные симптомы, такие как приливы или ночная потливость, могут указывать на ПНЯ [13]. Внутриматочные хирургические вмешательства могут быть причиной маточной формы аменореи [35].

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется всем пациенткам проводить физикальное обследование, включая визуальный осмотр наружных половых органов, а также молочных желез для оценки развития вторичных половых признаков [36], [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: На начальном этапе необходимо проанализировать массо-ростовые показатели и их динамику. Первичная аменорея и отсутствие развития вторичных половых признаков (стадия Tanner I,II) свидетельствует о гипогонадизме и косвенно указывает на возможное наличие гипогонадотропного гипогонадизма, дисгенезии гонад, наследственных дефектах стероидогенеза [31]. Нормальное развитие молочных желез (стадия Tanner III, IV) свидетельствует об исходно сохранном уровне эстрогенов и дифференциально-диагностический поиск должен проводиться между маточными формами аменореи (синдром нечувствительности к андрогенам, синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера, атрезия гимена, изолированная вагинальная агенезия) и гиперандрогенными состояниями (СПКЯ, ВДКН) [13].

Вторичная аменорея в сочетании со стриями, «климактерическим горбом», центральным ожирением, гипертонией или слабостью проксимальных мышц может говорить в пользу гиперкортицизма (Болезнь или синдром Иценко-Кушинга). Аменорея в сочетании с гиперандрогенией (акне, гирсутизм) говорят в пользу СПКЯ, в сочетании с выраженной вирилизацией - в пользу андроген-секретирующей опухоли.

- Рекомендуется всем пациенткам проводить бимануальное влагалищное или ректоабдоминальное обследование с целью оценки анатомических особенностей органов малого таза, выявления пороков развития внутренних и наружных половых органов и выбора тактики ведения [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Отсутствие матки и верхней трети влагалища при наличии нормально развитых вторичных половых признаках может свидетельствовать о синдроме Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера. Сочетание аплазии матки, и верхней трети влагалища при слабовыраженном оволосении лобка может свидетельствовать о синдроме нечувствительности к андрогенам [36], [38].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется всем пациентам на первом этапе исключать беременность, как возможную физиологическую причину аменореи, путем оценки уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина в моче или в сыворотке крови [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется всем пациенткам проводить оценку уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеонизирующего гормона (ЛГ), пролактина и тиреотропного гормона (ТТГ) с целью выявления большинства эндокринных причин аменореи [15], [1], [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: При первичной аменорее снижение ЛГ или ФСГ менее 3,0 МЕ/л в большей степени может свидетельствовать о первичном гипогонадотропном гипогонадизме [9]. При гипергонадотропном состоянии (ФСГ более 25,0 МЕ/л) необходимо проводить дифференциальную диагностику между различными формами дисгенезии гонад, в редких случаях, с ферментопатиями, приводящими к нарушению синтеза половых гормонов на различных этапах стероидогенеза [39]. При нормогонадотропной форме первичной аменореи необходимо проводить дифференциальную диагностику между пороками развития матки, СПКЯ и неклассической формой ВДКН [1].

В случае вторичной аменореи снижение уровня гонадотропинов (ЛГ менее 3,0 МЕ/л) указывает на нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, наиболее часто носящие функциональный характер (например, ФГА). Повышенные уровни ФСГ (более 25,0 МЕ/л) при двукратном определении с интервалом в 4-6 недель свидетельствуют о снижении или отсутствии овариального резерва и указывают о наличии ПНЯ [40]. Нормогонадотропная вторичная аменорея наблюдается при СПКЯ, маточной форме аменореи, реже ВДКН.

- Рекомендуется определять уровни общего тестостерона, ПССГ (для расчета индекса свободных андрогенов), ДГЭА-С и 17-гидроксипрогестерона пациенткам с нормогонадотропной аменореей с целью диагностики аменореи, обусловленной гиперандрогенией [34], [41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Повышение уровня тестостерона является наиболее информативным показателем для диагностики СПКЯ [42], [43]. С целью диагностики неклассической

формы ВДКН рекомендуется проводить оценку концентрации 17-гидроксипрогестерона в 8.00 утра. В случае если концентрация 17-гидроксипрогестерона превышает 6 нмоль/л может потребоваться проведение анализа на мутацию гена CYP-21 (в случае невозможности проведения функциональной пробы с АКТГ). Повышение уровня ДГЭА-С свыше 700 нг/дл или общего тестостерона свыше 200 нг/дл может свидетельствовать об андроген-секретирующей опухоли [44]. У пациенток с первичной аменореей, обусловленной отсутствием матки, повышение уровня тестостерона до значений, соответствующих нормальному уровню тестостерона у мужчин, свидетельствует о синдроме нечувствительности к андрогенам [36].

- Рекомендуется всем пациенткам оценивать уровень АМГ с целью оценки овариального резерва [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Концентрация АМГ в сыворотке является показателем овариального резерва, увеличение его уровня может быть информативным показателем у женщин с СПКЯ. В настоящее время определение уровня АМГ не рассматривается в качестве одного из диагностических критериев СПКЯ. Однако, появляются доказательства того, что с улучшением и стандартизацией методов определения АМГ и установления его пороговых значений в группах населения разных возрастов и этнических групп, показатель АМГ будет иметь большее диагностическое значение [41], [45].

- Рекомендуется проводить цитогенетическое исследование (кариотип) пациенткам с гипергонадотропной формой аменореи или при отсутствии матки с целью диагностики хромосомных аномалий [1], [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: При гипергонадотропной аменорее целесообразно проводить исследование клеток крови для определения кариотипа методом дифференциальной окраски хромосом при различных генетических нарушениях с целью верификации диагноза. Кариотип 45-X0, 45-X0/46-XX свидетельствуют о синдроме Тернера, кариотип 46 XY – о синдроме Свайера, 45-X0/46-XY – о смешанной форме дисгенезии гонад [46]. При развитии вторичных половых признаков и отсутствии матки цитогенетическое исследование целесообразно проводить для дифференциальной диагностики синдрома Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера (кариотип 46 XX) с синдромом нечувствительности к андрогенам (кариотип 46XY). Целесообразно проводить анализ на наличие премутации в гене FMR-1 (число CGG-повторов в диапазоне 55-200) пациенткам с ПНЯ с целью выявления генетической формы ПНЯ [40]. Женщины с премутацией в гене FMR-1 (55–200 повторов) имеют повышенный риск развития ПНЯ на 13–26% и повышенный риск рождения ребенка с синдромом

Мартина Бэлла (у мальчиков – умственная отсталость и количество CGG-повторов более 200) [40].

Возможно проведение скрининга на наличие антител к стероидпродуцирующим клеткам надпочечника и определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови пациенткам с ПНЯ [40].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется всем пациенткам проводить УЗИ органов малого таза с целью диагностики анатомо-функционального состояния матки и придатков [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: При подозрении на порок развития матки и придатков в неясных ситуациях или с целью дифференциальной диагностики рекомендуется проведение МРТ органов малого таза [1], [36].

- Рекомендуется проведение МРТ головного мозга при подозрении на опухоль гипоталамо-гипофизарной области [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Пациентам целесообразно проведение МРТ при сочетании аменореи с:

- тяжелой или постоянной головной болью;
 - персистирующей рвотой (несамоиндуцированной);
 - нарушениями полей зрения;
 - жаждой или учащенным мочеиспусканием;
 - очаговыми неврологическими симптомами;
 - клиническими признаками и/или результатами лабораторных исследований, которые свидетельствуют о дефиците или избытке гормонов гипофиза.
- Рекомендуется проводить рентгеноденситометрию позвоночника на уровне I-IV поясничных позвонков и шейки бедра пациенткам с гипогонадотропной или гипергонадотропной аменореей для установления исходного риска переломов (при наличии возможности) [9], [47], [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: В случае длительности аменореи более 6 месяцев необходимо провести базовую оценку состояния минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [9]. Целью рентгеноденситометрии костной ткани является выявление лиц, подверженных риску переломов, определение степени потери костной массы у пациенток с

установленной низкой МПКТ, а также контроль эффективности лечения. Необходимо проводить дополнительную оценку питания пациенткам с аменореей если исходный Z-критерий МПКТ составляет -2,0 или менее в любой локализации скелета. Для спортсменок с аменореей рекомендуется проводить наблюдение за показателем Z-критерия при его снижении менее -1,0 [49].

2.5 Другие диагностические исследования

- Рекомендуется провести пробу с прогестагенами после исключения беременности пациенткам с аменореей с целью оценки степени выраженности гипоестрогении и маточной формы аменореи [44], [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Пробу с прогестагенами целесообразно выполнять после УЗИ органов малого таза. Вариантами проведения прогестагеновой пробы является 10-дневный прием микронизированного #прогестерона** (МНН - прогестерон) 400 мг/сут или #дидрогестерона** 20 мг/сут в течение 10 дней [44], [51]. Появление закономерной менструальноподобной реакции (ЗМПР) (положительная проба) позволяет исключить маточную форму аменореи и низкую эстрогенную насыщенность. Соответственно отсутствие ЗМПР (отрицательная проба) указывает на выраженную гипоестрогению или маточную форму аменореи [1], [15].

- Рекомендуется назначать Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания или для последовательного приема) в случае отрицательной пробы с прогестагенами для исключения маточной формы аменореи [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение аменореи и олигоменореи зависит от этиологии нарушений, лежащих в их основе [15].

3.1 Медикаментозная и немедикаментозная терапия состояний, сопровождающихся аменореей и олигоменореей

3.1.1 Аменореи, обусловленные нарушениями на уровне гипоталамуса

- Рекомендуется заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстрадиолом в сочетании с прогестагенами в циклическом режиме пациенткам с первичным гипогонадотропным гипогонадизмом (в том числе синдромом Каллмана), послеродовым гипопитуитаризмом (синдром Шихана) [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: В качестве эстрогенного компонента возможно назначать пероральные формы эстрадиола (#эстрадиола валерат 1-2 мг/сут или трансдермальные формы эстрадиола (#эстрадиола в форме геля 2 мг/сут или #эстрадиол 50-100 мкг/сут в виде пластыря) в сочетании с микронизированным #прогестероном** (МНН - прогестерон) в дозе 200 мг/сут или #дидрогестероном** 10 мг/сут на срок 14 дней с 14 дня цикла для профилактики гиперпластических процессов эндометрия [52], [53].

- Рекомендуется направлять пациенток с ФГА на когнитивную поведенческую терапию для оценки наличия и коррекции психопатологических состояний, пациенткам с ФГА [9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: В связи с высокой частотой коморбидных психических состояний (расстройства приема пищи, депрессивные, тревожные и биполярные расстройства) врачу акушеру-гинекологу следует рекомендовать пациенткам с ФГА консультацию специалиста психиатрического профиля [27].

- Рекомендуется направлять пациенток с ФГА на консультацию к врачу-диетологу для коррекции рациона и восстановления массы тела в случае необходимости [9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Цель диетологического консультирования – нормализация энергетической ценности рациона и сбалансированности нутриентов [49], [54]. После нормализации питания и восстановлении массы тела возобновление менструации может ожидаться в течение 6-12 месяцев [9].

- Рекомендуется назначение ЗГТ пациенткам с ФГА в случае неэффективности проводимых в течение 6 месяцев мероприятий, направленных на коррекцию психопатологических расстройств (при наличии) и нормализацию рациона [9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5). Комментарий: Не рекомендуется назначать гормональные пероральные контрацептивы для системного применения пациенткам с аменореей с целью профилактики потери МПКТ. ЗГТ оказывает положительное влияние на МПК, поскольку в отличие от гормональных контрацептивов не влияют на секрецию инсулиноподобного фактора роста – I, который оказывает анаболический эффект на костеобразование. В качестве эстрогенного компонента предпочтительнее назначать трансдермальные формы эстрадиола (#эстрадиол в форме геля 1-2 мг/сут или #эстрадиол 50-100 мкг/сут в виде пластыря) в сочетании с микронизированным #прогестероном** (МНН – прогестерон**) в дозе 200 мг/сут или #дидрогестероном** 10 мг/сут на срок не менее 10-12 дней с 16 дня цикла для профилактики гиперпластических процессов эндометрия [52], [53], [55], [56] [57], [58], [59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.1.2 Аменореи, обусловленные нарушениями на уровне передней доли гипофиза

- Рекомендуется терапия ингибиторами пролактина или консультация врача-нейрохирурга для решения вопроса о необходимости удаления пролактиномы (при наличии) пациенткам с аменореей или олигоменореей, вызванной гиперпролактинемией [12], [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Препаратом первой линии медикаментозной терапии является каберголин, начальная доза которого составляет 0,25-0,5 мг в неделю с возможным последующим увеличением дозы до нормализации уровня пролактина. Начальная доза бромокriptина** составляет 0,62-1,25 мг в сутки, терапевтический диапазон в пределах 2,5-7,5 мг в сутки [60], [61], [62]. Снижение дозы препарата или его отмена рекомендуются не ранее, чем через 2 года непрерывного лечения при условии стойкой

нормализации уровня пролактина и значительного уменьшения опухоли или отсутствия таковой по данным МРТ головного мозга. У пациенток с резистентными или частично резистентными пролактиномами перед рассмотрением вопроса о хирургическом вмешательстве рекомендуется увеличение дозы пролактина секрети ингибиторов до максимально переносимых. Проведение трансфеноидальной операции рекомендуется пациентам с непереносимостью высоких доз каберголина и резистентностью к другим препаратам данной группы[63], [64], [65], [66], [67], [68], [69]. [70].

3.1.3 Аменорея, обусловленная нарушениями на уровне яичников

- Рекомендуется двусторонняя гонадэктомия пациенткам с дисгенезией гонад при наличии в кариотипе Y-хромосомы в связи с высоким риском малигнизации гонад (после периода полового созревания) [71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется ЗГТ пациенткам с дисгенезией гонад (при наличии Y-хромосомы – после гонадэктомии) целью первичной профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы и снижения МПКТ [71], [72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: В качестве эстрогенного компонента возможно назначать пероральные формы #эстрадиола валерат 1-4 мг/сут или трансдермальные формы эстрадиола (#эстрадиол в форме геля 1-2 мг/сут или #эстрадиол 25-100 мкг/сут в виде пластыря) в сочетании с микронизированным #прогестероном** (МНН - прогестерон) в дозе 100-200 мг/сут или #дидрогестероном** 10 мг/сут на срок не менее 10 дней с 16 дня цикла для профилактики гиперпластических процессов эндометрия [71], [73].

- Рекомендуется проведение ЗГТ прогестагенами в комбинации с эстрогенами до возраста естественной менопаузы пациенткам с ПНЯ с целью первичной профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы [40].

Комментарий: При ПНЯ в качестве эстрогенного компонента предпочтительнее назначать трансдермальные формы эстрадиола (эстрадиол в форме геля 2 мг/сут или эстрадиол 50-100 мкг/сут в виде пластыря) в сочетании с микронизированным прогестероном** (МНН - прогестерон) в дозе 200 мг/сут или дидрогестероном** 10 мг/сут на срок не менее 10-12 дней с 16 дня цикла для профилактики гиперпластических процессов эндометрия [40], [74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется ведение пациенток с СПКЯ при аменорее или олигоменорее согласно соответствующим клиническим рекомендациям (см. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников») [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Пациенткам, не заинтересованным в беременности, рекомендуется проводить монотерапию гормональными контрацептивами для системного применения с антиандрогенным эффектом в качестве терапии первой линией при НМЦ, гирсутизме и акне. При наличии метаболических нарушений, сопровождающихся инсулинорезистентностью, показан прием метформина**. Для лечения ожирения и избыточной массы тела у пациенток с СПКЯ рекомендуется использовать терапевтическую модификацию образа жизни (ТМОЖ), включающую физические упражнения и диету [75].

3.1.4 Маточная форма аменореи

- Рекомендуется создание искусственного влагиалища (кольпопозз) или кольпоэлонгация пациенткам с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера и при синдроме нечувствительности к андрогенам [1], [76], [77], [78], [79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Проведение ЗГТ прогестагенами в комбинации с эстрогенами пациенткам с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера не показано в связи с сохранной функцией яичников.

- Рекомендуется гонадэктомия с последующей заместительной гормональной терапией путем введения эстрадиола пациенткам с синдромом полной нечувствительности к андрогенам (тестикулярной феминизации) после достижения полового созревания в связи с высоким риском малигнизации гонад [80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: В качестве эстрогенного компонента предпочтительнее назначать трансдермальные формы эстрадиола (эстрадиол 2 мг/сут в форме геля или эстрадиол 100 мкг/сут в виде пластыря). Дополнительного назначения прогестагенов не требуется.

- Рекомендуются реконструктивные пластические операции пациенткам с атрезией гимена, изолированной вагинальной агенезией для восстановления оттока менструальной крови и обеспечения условий для половой жизни [81].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется проведение гистероскопии с разрушением внутриматочных синехий и последующим назначением заместительной гормональной терапии - в циклическом режиме пациенткам с синдромом Ашермана [82], [83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5). Комментарии: Гистерорезектоскопия с разрушением внутриматочных синехий и последующим назначением заместительной гормональной терапии в циклическом режиме для восстановления менструального цикла и проведения ранней диагностики патологии эндометрия (в связи с маскировкой симптомов) [82]. В качестве эстрогенного компонента возможно назначать пероральные формы #эстрадиола валерата 4 мг/сут или трансдермальные формы эстрадиола (#эстрадиол в форме геля 2 мг/сут или #эстрадиол 50-100 мкг/сут в виде пластыря) в течение 4-х недель в комбинации с прогестагенами с микронизированным #прогестероном** (МНН – прогестерон**) в дозе 200 мг/сут или #дидрогестероном** 20 мг/сут на срок не менее 10 дней с 16 дня цикла [82], [84], [83], [85], [86].

3.2 Медикаментозная и немедикаментозная терапия бесплодия у пациенток с аменореей или олигоменореей

3.2.1 Аменореи, обусловленные нарушениями на уровне гипоталамуса

- Рекомендуется назначение гонадотропин-рилизинг гормона аналогов, либо гонадотропины пациенткам с гипогонадотропным гипогонадизмом для восстановления фертильности [10], [87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Беременность у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом может быть достигнута за счет стимуляции овуляции с использованием препаратов ГнРГ (АТХ: G03G гонадотропины и другие стимуляторы овуляции), ФСГ (МНН – фоллитропин альфа**) или ЛГ (МНН – лутропин альфа). Цель индукционной терапии овуляции – добиться однократной овуляции [88], [89], [90].

- Рекомендуется проводить стимуляцию овуляции гонадотропинами пациенткам с ФГА для достижения беременности [9], [87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Индукцию овуляции у женщин с ФГА рекомендовано проводить только после достижения ИМТ более 18,5 кг/м² ввиду повышенного риска акушерских осложнений (потеря плода, рождение детей с малым для гестационного возраста весом, преждевременные роды) [91]. Для овариальной стимуляции следует использовать препараты группы гонадотропинов (МНН - менотропины) [92]. У пациенток с ФГА при достаточном уровне эстрадиола для овариальной стимуляции можно использовать кломифен** [93]. В случае неэффективности овариальной стимуляции с использованием гонадотропинов и других стимуляторов овуляции рекомендовано проведение программ ВРТ.

3.2.2 Аменореи, обусловленные нарушениями на уровне передней доли гипофиза

- Рекомендуются проведение терапии, направленной на восстановление овуляции, пациенткам с гиперпролактинемией с целью наступления беременности [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Рекомендовано проводить терапию ингибиторами пролактина для его снижения, уменьшения размеров опухоли, восстановления функции яичников. При выборе препарата ингибитора пролактина необходимо отдавать предпочтение каберголину, потому что он более эффективен в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли гипофиза. Наиболее благоприятным фоном для зачатия является полная нормализация уровня пролактина и уменьшение размеров опухоли менее 10 мм. При подтверждении факта наступления беременности терапию ингибиторами пролактина следует отменить [32].

3.2.3 Аменореи, обусловленные нарушениями на уровне яичников

- Рекомендуются проведение программы ВРТ пациенткам с синдромом Тернера с целью наступления беременности [71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Спонтанное наступление беременности отмечается у 4,8-7,6% пациенток с синдромом Тернера, при этом частота невынашивания составляет 30,8-45,1% [94], [95], [96]. Программа ВРТ с контролируемой овариальной стимуляцией с последующей криоконсервацией ооцитов может проводиться пациенткам с мозаичной формой синдрома [97].

- Рекомендуются проведение программы ВРТ с донацией ооцитов пациенткам с ПНЯ в лечении бесплодия (при невозможности получения собственных ооцитов) [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Женщины с ПНЯ должны быть проинформированы об отсутствии надежных и доказанных вмешательств, способных повысить функцию яичников и увеличить частоту естественного зачатия. На фоне проводимой ЗГТ прогестагенами в комбинации с эстрогенами частота беременности достигает 5-10%. Не рекомендуется использование донорских ооцитов от сестер пациенток с ПНЯ ввиду высокого риска неудачных попыток ЭКО [40].

- Рекомендуется поэтапное ведение пациенток с СПКЯ и бесплодием с целью наступления беременности согласно клиническим рекомендациям [29], [41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: С целью лечения ановуляторного бесплодия пациенткам с СПКЯ и ожирением рекомендуется изменение образа жизни с нормализацией массы тела. Для индукции овуляции традиционно используется кломифен**. Однако, в настоящее время в мировой практике в качестве первой линии терапии ановуляторного бесплодия у пациенток с СПКЯ рекомендуется летрозол. Согласно данным проведенных РКИ и мета-анализов летрозол в 1,5-2 раза эффективнее кломифена** в достижении овуляции, наступлении беременности и живорождения без увеличения рисков многоплодной беременности или невынашивания [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104], [105], [106].

- Рекомендуется лапароскопия, дриллинг яичников или ВРТ при неэффективности консервативных методов преодоления бесплодия у пациенток с СПКЯ [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При неэффективности кломифена** или летрозола в качестве второй линии терапии проводится стимуляция гонадотропинами или дриллинг яичников. При неэффективности в качестве терапии 3-й линии рекомендуется проведение программ ВРТ. Подробные данные, касающиеся диагностики и лечения женщин с СПКЯ, включая показания к программам ВРТ, представлены в соответствующих клинических рекомендациях.

3.2.4 Маточные формы аменореи

- Рекомендовано проведение программ ВРТ с суррогатным материнством пациенткам с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера для реализации репродуктивной функции [36], [107].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется проведение программ ВРТ с использованием донации яйцеклеток/эмбрионов и суррогатного материнства для преодоления бесплодия в супружеской паре пациенткам с синдромом нечувствительности к андрогенам (ввиду отсутствия яичников и матки считаются абсолютно стерильными, восстановление репродуктивной функции невозможно) [108].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендовано рассечение и иссечение спаек женских половых органов с использованием видеоэндоскопических технологий пациенткам с синдромом Ашермана для реализации репродуктивной функции [109].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: После хирургического лечения внутриматочных синехий репродуктивная функция восстанавливается более чем 50% женщин [110].

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- Рекомендуется придерживаться принципов здорового образа жизни, сбалансированного питания с адекватной калорийностью рациона пациенткам с ФГА после восстановления ритма менструации под контролем врача-диетолога [9], [111].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Здоровый образ жизни у пациенток ФГА после восстановления ритма менструаций подразумевает повышение стрессоустойчивости, умеренные физические нагрузки, адекватный рацион питания (см. в Клинических рекомендациях по диагностике и коррекции пищевого статуса).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактики первичной аменореи не существует.

Профилактика вторичной аменореи может быть рассмотрена в отношении ФГА, синдрома Ашермана.

- Рекомендуется придерживаться сбалансированного рациона питания, избегать синдрома перетренированности и стрессовой дезадаптации с целью профилактики развития ФГА [112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: В случае появления субсиндромальных признаков расстройств приема пищи или тревожно-депрессивного расстройства, рекомендуется направить пациентку на консультацию к психотерапевту для коррекции адаптации к стрессу.

- Рекомендуется всем женщинам избегать проведения необоснованных внутриматочных вмешательств, воспалительных заболеваний матки с целью профилактики синдрома Ашермана [35], [113].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется оценивать уровень АМГ 1 раз в год в течение 5 лет у пациенток, матери которых имели раннюю менопаузу или ПНЯ с целью выявления субклинических форм заболевания на ранней стадии для профилактики бесплодия при ПНЯ [114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Диспансерному наблюдению подлежат все пациентки с аменореями.

6. Организация оказания медицинской помощи

Пациентки с аменореей и олигоменореей наблюдаются и проходят лечение в амбулаторных условиях. Исключение составляют пациентки с нарушением оттока менструальной крови при пороках развития гениталий или анатомических изменениях органов малого таза.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Если развитие аменореи или олигоменореи связано с изменением образа жизни, питания, стрессовыми событиями, с целью восстановления ритма менструаций рекомендуется модификация факторов, приведших к развитию основного заболевания или усугубляющих заболевание. Модифицируемые факторы, влияющие на исход аменореи или олигоменореи, а также их коррекция должны рассматриваться в аспекте таких заболеваний как, функциональная гипоталамическая аменорея и синдром поликистозных яичников.

В случае функциональной гипоталамической аменореи к значимым факторам, определяющим восстановление ритма менструаций, относятся питание, физическая активность, адаптация к психологическому стрессу. Своевременная коррекция вышеперечисленных факторов (сбалансированное питание, снижение уровня физической активности, нормализация психического благополучия) ускоряет сроки восстановления ритма менструаций.

В случае синдрома поликистозных яичников и наличия избыточной массы тела или ожирения, на первом этапе лечения рекомендуется модификация образа жизни, которая должна включать нормализацию питания и физическую активность. Цель коррекции – снижение массы тела, что способствует восстановлению ритма менструаций и овуляций.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения да\нет
1	Верифицирована причина аменореи	
2	Назначено этиологическое/симптоматическое лечение аменореи	
3	Исключена беременность	
4	Проведено УЗИ органов малого таза	
5	Проведена оценка уровня ФСГ, ЛГ, пролактина, ТТГ	
6	Назначена оценка уровня общего тестостерона, биодоступного, индекса свободных андрогенов, ДГЭА-С, а также концентрации 17-гидроксипрогестерона при подозрении на гиперандрогению	
7	Назначена МРТ головного мозга при подозрении на опухоль гипофиза	
8	Предложена гонадэктомия пациенткам с наличием Y хромосомы в кариотипе	
9	При необходимости назначена консультация врача-диетолога пациенткам с ФГА	
10	Назначена заместительная гормональная терапия по показаниям	

Список литературы

- [1] Klein D. A., Paradise S. L., Reeder R. M. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management //American Family Physician. – 2019. – Т. 100. – №. 1.
- [2] Hickey M., Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management //Human reproduction update. – 2003. – Т. 9. – №. 5. – С. 493-504.
- [3] Munro M. G. et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions //International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2018.
- [4] Michelle Wellman. Investigating primary and secondary amenorrhoea. Clinical investigations from the RACP.
- [5] ACOG. Committee Opinion No. 651: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign //Obstet Gynecol. – 2015. – Т. 126.
- [6] Widholm O., Kantero R. L. A statistical analysis of the menstrual patterns of 8,000 Finnish girls and their mothers //Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. Supplement. – 1971. – Т. 14.
- [7] World Health Organization multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls. II. Longitudinal study of menstrual patterns in the early postmenarcheal period, duration of bleeding episodes and menstrual cycles. World Health Organization Task Force on Adolescent Reproductive Health. J Adolesc Health Care. 1986 Jul;7(4):236-44.
- [8] ACOG Polycystic Ovary Syndrome,” Obstetrics & Gynecology, vol. 131, no. 6, pp. e157–e171, Jun. 2018, doi: 10.1097/AOG.0000000000002656.
- [9] Gordon C. M. et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2017. – Т. 102. – №. 5. – С. 1413-1439.
- [10] Boeh U. et al. European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment //Nature Reviews Endocrinology. – 2015. – Т. 9. – №. 11. – С. 547-564.
- [11] Уварова Е. В., Трифонова Е. В. Гипогонадотропный гипогонадизм (обзор литературы) //Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5. – №. 4.
- [12] Мельниченко Г. А. и др. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения //Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59. – №. 6.
- [13] Nelson L. M. Primary ovarian insufficiency //New England Journal of Medicine. – 2009. – Т. 360. – №. 6. – С. 606-614.

- [14] Klein D. A. et al. *Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management* // *American family physician*. – 2017. – T. 96. – №. 9.
- [15] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine et al. *Current evaluation of amenorrhea* // *Fertility and sterility*. – 2004. – T. 82. – C. 33-39.
- [16] Адамян Л. В., Кулаков В. И., Хашукоева А. З. *Пороки развития матки и влагалища* // М.: Медицина. – 1998. – Т. 327. – С. 1., Медицина. Москва.
- [17] Bang R. A. et al. *High prevalence of gynaecological diseases in rural Indian women* // *The lancet*. – 1989. – T. 333. – №. 8629. – C. 85-88.
- [18] Jeyaseelan L., Rao P. S. S. *Effect of occupation on menstrual cycle length: causal model* // *Human biology*. – 1995. – C. 283-290.
- [19] Bhatia J. C. et al. *Levels and determinants of gynecological morbidity in a district of south India* // *Studies in family planning*. – 1997. – T. 28. – №. 2. – C. 95-104.
- [20] Filippi V. et al. *Asking questions about women's reproductive health: validity and reliability of survey findings from Istanbul* // *Tropical Medicine & International Health*. – 1997. – T. 2. – №. 1. – C. 47-56.
- [21] Bulut A. et al. *Contraceptive choice and reproductive morbidity in Istanbul* // *Studies in family planning*. – 1997. – C. 35-43.
- [22] Hernandez I. et al. *Prevalence and etiology of secondary amenorrhea in a selected Mexican population* // *Ginecologia y obstetricia de Mexico*. – 1999. – T. 67. – C. 374-376.
- [23] Harlow S. D., Campbell O. M. R. *Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review* // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology: REVIEW*. – 2004. – T. 111. – №. 1. – C. 6-16.
- [24] Nuñez Troconis J. T. *Trastornos menstruales en estudiantes universitarias: II Menarquia y dismenorrea* // *Rev Obstet Ginecol Venez.* – 1991. – T. 51. – №. 2. – C. 105-8.
- [25] Nuñez Troconis J., Girón Páez H., Nuñez Virla L. *Alteraciones del ciclo menstrual en internas y residentes* // *Rev Obstet Ginecol Venez.* – 1999. – T. 59. – №. 4. – C. 257-62.
- [26] INSLER V. et al. *Functional classification of patients selected for gonadotropic therapy* // *Obstetrics & Gynecology*. – 1968. – T. 32. – №. 5. – C. 620-626.
- [27] C. G. E. Chernukha, B. A. E. Bobrov, G. D. V. Gusev, T. G. I. Tabeeva, N. T. E. Nikitina T, and A. I. N. Agamamedova, "Psychopathological features and endocrine and metabolic profile in patients with functional hypothalamic amenorrhea," *Akush. Ginekol. (Sofia)*., vol. 2_2019, pp. 105–112, Mar. 2019, doi: 10.18565/aig.2019.2.105-112.

[28] De Lange W. E. et al. Primary amenorrhoea with hypertension due to 17-Hydroxylase deficiency: Therapy with Dexamethasone and Ethinyloestradiol //Acta Medica Scandinavica. – 1973. – T. 193. – №. 1-6. – С. 565-571.

[29] Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». 2016.

[30] Klein D. A., Poth M. A. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management //Am Fam Physician. – 2013. – T. 87. – №. 11. – С. 781-788.

[31] Herman-Giddens M. E. et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network //Pediatrics. – 1997. – T. 99. – №. 4. – С. 505-512.

[32] Melmed S. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – T. 96. – №. 2. – С. 273-288.

[33] Molitch M. E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review //Jama. – 2017. – T. 317. – №. 5. – С. 516-524.

[34] Martin K. A. et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2018. – T. 103. – №. 4. – С. 1233-1257.

[35] Myers E. M., Hurst B. S. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea //Fertility and sterility. – 2012. – T. 97. – №. 1. – С. 160-164.

[36] ACOG Committee Opinion No. 728:Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment., Obstetrics & Gynecology, vol. 131, no. 1, pp. e35–e42, Jan. 2018, doi: 10.1097/AOG.0000000000002458.

[37] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine et al. Current evaluation of amenorrhea //Fertility and sterility. - 2008. - Vol. 90 (suppl 3). - p. 219-225.

[38] Rebar R. W., Connolly H. V. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea //Fertility and sterility. – 1990. – T. 53. – №. 5. – С. 804-810.

[39] American College of Obstetricians and Gynecologists et al. Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women //Obstet Gynecol. – 2014. – T. 124. – №. 1. – С. 193-197.

[40] ESHRE Guideline Group on POI et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency //Human Reproduction. – 2016. – T. 31. – №. 5. – С. 926-937.

[41] Teede H. J. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome //Human Reproduction. – 2018. – T. 33. – №. 9. – С. 1602-1618.

- [42] Nelson S. M. *Biomarkers of ovarian response: current and future applications* // *Fertility and sterility*. – 2013. – T. 99. – №. 4. – С. 963-969.
- [43] Tosi F. et al. *Implications of androgen assay accuracy in the phenotyping of women with polycystic ovary syndrome* // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – T. 101. – №. 2. – С. 610-618.
- [44] Master-Hunter T., Heiman D. L. *Amenorrhea: evaluation and treatment* // *American family physician*. – 2006. – T. 73. – №. 8. – С. 1374-1382.
- [45] Найдюкова А. А. и др. *Значение антимюллера гормона в диагностике синдрома поликистозных яичников* // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – №. 1. – С. 46-52.
- [46] Geckinli B. B. et al. *Prevalence of X-aneuploidies, X-structural abnormalities and 46, XY sex reversal in Turkish women with primary amenorrhea or premature ovarian insufficiency* // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 20.
- [47] De Souza MJ, Nattiv A, Joy E, Misra M, Williams NI, Mallinson RJ, Gibbs JC, Olmsted M, Goolsby M, Matheson G; Expert Panel. 2014 Female Athlete Triad Coalition Consensus Statement on Treatment and Return to Play of the Female Athlete Triad: 1st International Conference held in San Francisco, California, May 2012 and 2nd International Conference held in Indianapolis, Indiana, May 2013. *Br J Sports Med*. 2014 Feb;48(4):289
- [48] Crabtree N. J. et al. *Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions* // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2014. – T. 17. – №. 2. – С. 225-242.
- [49] M. A. C. of S. M. Nattiv, A, Loucks, AB, Manore, MM, Sanborn, CF, Sundgot-Borgen, J, Warren, *American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad.*, vol. 39, no. 10. 2007.
- [50] Battino, S., Ben-Ami, M., Geslevich, Y., Weiner, E., & Shalev, E. (1996). *Factors Associated with Withdrawal Bleeding after Administration of Oral Dydrogesterone or Medroxyprogesterone Acetate in Women with Secondary Amenorrhea*. *Gynecologic and Obstetric* .
- [51] Уварова Е. В. и др. *Показания и особенности использования гестагена дидрогестерона в пубертатном периоде* // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2014. – №. 2 (55).
- [52] Panay, N., Pritsch, M., & Alt, J. (2007). *Cyclical dydrogesterone in secondary amenorrhea: Results of a double-blind, placebo-controlled, randomized study*. *Gynecological Endocrinology*, 23(11), 611–618.
- [53] Papadakis, G. E., Xu, C., & Pitteloud, N. (2020). *Hypothalamic Disorders During Ovulation, Pregnancy, and Lactation*. *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology*, 217–240.

- [54] Mountjoy M. et al. *The IOC consensus statement: beyond the female athlete triad—Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S)* // *Br J Sports Med.* – 2014. – T. 48. – №. 7. – С. 491-497.
- [55] Jagielska G. et al. *Bone mineral density in adolescent girls with anorexia nervosa* // *European child & adolescent psychiatry.* – 2002. – T. 11. – №. 2. – С. 57-62.
- [56] Weissberger AJ, Ho KK, Lazarus L. *Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women.* *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Feb;72(2):374-81.
- [57] Cardim H. J. P. et al. *The insulin-like growth factor-I system and hormone replacement therapy* // *Fertility and sterility.* – 2001. – T. 75. – №. 2. – С. 282-287.
- [58] Kam G. Y. W. et al. *Estrogens exert route-and dose-dependent effects on insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 and the acid-labile subunit of the IGF ternary complex* // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2000. – T. 85. – №. 5.
- [59] Megi Resulaj, Sai Polineni, Erinne Meenaghan, Kamryn Eddy, Hang Lee, Pouneh K Fazeli *Transdermal Estrogen in Women With Anorexia Nervosa: An Exploratory Pilot Study.* *JBMR Plus.* 2020 Jan; 4(1): e10251.
- [60] Nassiri, F., Cusimano, M. D. *Prolactinomas: diagnosis and treatment.* *Expert Review of Endocrinology & Metabolism,* 7(2), 233–241.
- [61] Сохадзе Х.С., Сабуров А.В., Гаврилова Н.П. *Реализация программы вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией щитовидной железы* // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – № 9-4. – С. 734-743.
- [62] Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Бармина И.И., Кадашев Б.А., Астафьева Л.И., Шишкина Л.В. *Резистентность к терапии агонистами дофамина у пациентов с гиперпролактинемией.* *Вестник репродуктивного здоровья.* 2007;(1):33-41.
- [63] Verhelst J. et al. *Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients* // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 1999. – T. 84. – №. 7. – С. 2518-2522.
- [64] De Rosa M. et al. *Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence* // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2004. – T. 89. – №. 2.
- [65] Colao A. et al. *Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis* // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2004.

- [66] De Rosa M. et al. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males //Clinical endocrinology. – 2006. – T. 64. – №. 3. – C. 307-313.
- [67] Di Sarno A. et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. – T. 86. – №. 11. – C. 5256-5261.
- [68] Ono M. et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – T. 93. – №. 12. – C. 4721-4727.
- [69] Pascal-Vigneron V. et al. Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study //Presse medicale (Paris, France: 1983). – 1995. – T. 24. – №. 16. – C. 753-757.
- [70] Дзеранова Л. К., Иловайская И. А. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов //Эффективная фармакотерапия. – 2012. – №. 18. – С. 28-33.
- [71] Gravholt C. H. et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting //European journal of endocrinology. – 2017. – T. 177. – №. 3. – C. G1-G70.
- [72] Gomez-Lobo V, Oelschlager AA; North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology. Gynecological challenges in the diagnosis and care of patients with DSD: The role of the obstetrician gynecologist in the multidisciplinary approach to the patient. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Jun;175(2):300-303.
- [73] Klein, K. O., Rosenfield, R. L., Santen, R. J., Gawlik, A. M., Backeljauw. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 103(5), 1790–1803.
- [74] Crofton P. M. et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover //Clinical endocrinology. – 2010. – T. 73. – №. 6. – C. 707-714.
- [75] Legro R. S. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – T. 98. – №. 12. – C. 4565-4592.
- [76] К. Д. Кулаков, В.И., Адамян, Л.В., Мурватов, “Способ брюшинного кольпопоза.”
- [77] “Адамян, Л.В., Бобкова М.В., Д.А. Сипченко. Усовершенствованная методика операции кольпопоза из тазовой брюшины с лапароскопической ассистенцией. RU 2587723 C1.”

- [78] А. С. Бобкова, М.В., Адамян, Л.В., Аракелян, “Новый способ операции брюшинного кольпопоза, выполняемого для хирургической коррекции порока развития внутренних половых органов - аплазии влагалища и матки. RU 2 585 739 С9.”
- [79] Walch K. et al. *Functional and anatomic results after creation of a neovagina according to Wharton-Sheares-George in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome—long-term follow-up* // *Fertility and sterility*. – 2011. – Т. 96. – №. 2. – С. 492-497.
- [80] Hughes I. A. et al. *Consensus statement on management of intersex disorders* // *Journal of pediatric urology*. – 2006. – Т. 2. – №. 3. – С. 148-162.
- [81] Lee, K., Hong, J., Jung, H., Jeong, H., Moon, S., Park, W., ... Shin, J. (2019). Imperforate Hymen: A Comprehensive Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 8(1), 56. doi:10.3390/jcm8010056.
- [82] Conforti A. et al. *The management of Asherman syndrome: a review of literature* // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2013. – Т. 11. – №. 1. – С. 118.
- [83] Johary, J., Xue, M., Zhu, X., Xu, D., & Velu, P. P. (2014). Efficacy of Estrogen Therapy in Patients With Intrauterine Adhesions: Systematic Review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 21(1), 44–54.
- [84] Worldwide A. A. M. I. G. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2010. – Т. 17. – №. 1. – С. 1-7.
- [85] Zhu, R., Duan, H., Gan, L., & Wang, S. (2018). Comparison of Intrauterine Suitable Balloon and Foley Balloon in the Prevention of Adhesion after Hysteroscopic Adhesiolysis. *BioMed Research International*, 2018.
- [86] Liu L, Huang X, Xia E, et al. A cohort study comparing 4 mg and 10 mg daily doses of postoperative oestradiol therapy to prevent adhesion reformation after hysteroscopic adhesiolysis. *Hum Fertil (Camb)* 2019;22:191–7.
- [87] Федеральные клинические рекомендации (протокол лечения) “Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)”. 2019.
- [88] Shoham Z. et al. Recombinant LH (lutropin alfa) for the treatment of hypogonadotrophic women with profound LH deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-efficacy study // *Clinical endocrinology*. – 2008. – Т. 69. – №. 3.
- [89] Silveira L. F. G., Latronico A. C. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – Т. 98. – №. 5. – С. 1781-1788.

- [90] Abel B. S. et al. Responsiveness to a physiological regimen of GnRH therapy and relation to genotype in women with isolated hypogonadotropic hypogonadism //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – T. 98. – №. 2. – C. E206-E216.
- [91] ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women //Human Reproduction Update. – 2006. – T. 12. – №. 3. – C. 193-207.
- [92] Djurovic M. et al. Gonadotropin response to clomiphene and plasma leptin levels in weight recovered but amenorrhoeic patients with anorexia nervosa //Journal of endocrinological investigation. – 2004. – T. 27. – №. 6. – C. 523-527.
- [93] Borges L. E. et al. New protocol of clomiphene citrate treatment in women with hypothalamic amenorrhea //Gynecological Endocrinology. – 2007. – T. 23. – №. 6. – C. 343-346.
- [94] Bryman I. et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome //Fertility and sterility. – 2011. – T. 95. – №. 8. – C. 2507-2510.
- [95] Bernard V. et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome //Human Reproduction. – 2016. – T. 31. – №. 4. – C. 782-788.
- [96] Birkebaek N. H. et al. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome //Clinical genetics. – 2002. – T. 61. – №. 1. – C. 35-39.
- [97] Doğer E. et al. Reproductive and obstetric outcomes in mosaic Turner's Syndrome: a cross-sectional study and review of the literature //Reproductive Biology and Endocrinology. – 2015. – T. 13. – №. 1. – C. 59.
- [98] Y. Nazik, H., Kumtepe, "Comparison of efficacy of letrozole and clomiphene citrate in ovulation induction for women with polycystic ovarian syndrome.," *HealthMED*, no. 6(3), pp. 879–883, 2012.
- [99] Atay V. et al. Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation //Journal of international medical research. – 2006. – T. 34. – №. 1. – C. 73-76.
- [100] Kar S. Clomiphene citrate or letrozole as first-line ovulation induction drug in infertile PCOS women: A prospective randomized trial //Journal of human reproductive sciences. – 2012. – T. 5. – №. 3. – C. 262.
- [101] Zeinalzadeh M., Basirat Z., Esmailpour M. Efficacy of letrozole in ovulation induction compared to that of clomiphene citrate in patients with polycystic ovarian syndrome //The Journal of reproductive medicine. – 2010. – T. 55. – №. 1-2. – C. 36-40.
- [102] Dehbashi S. et al. Comparison of the effects of letrozole and clomiphene citrate on ovulation and pregnancy rate in patients with polycystic ovary syndrome. – 2009.

- [103] Begum M. R. et al. Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome //Fertility and sterility. – 2009. – T. 92. – №. 3. – C. 853-857.
- [104] Bayar Ü. et al. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial //Fertility and sterility. – 2006. – T. 86. – №. 5. – C. 1447-1451.
- [105] Badawy A., Aal I. A., Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial //Fertility and sterility. – 2009. – T. 92. – №. 3. – C. 849-852.
- [106] Roy K. K. et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome //Journal of human reproductive sciences. – 2012. – T. 5. – №. 1. – C. 20.
- [107] Friedler S. et al. The reproductive potential of patients with Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome using gestational surrogacy: a systematic review //Reproductive biomedicine online. – 2016. – T. 32. – №. 1. – C. 54-61.
- [108] Hughes, I. A., Davies, J. D., Bunch, T. I., Pasterski, V., Mastroyannopoulou, K., & MacDougall, J. (2012). Androgen insensitivity syndrome. *The Lancet*, 380(9851), 1419–1428.
- [109] Guo E. J. et al. Reproductive outcomes after surgical treatment of asherman syndrome: A systematic review //Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2019. – T. 59. – C. 98-114.
- [110] Kodaman P. H., Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? //Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2007. – T. 19. – №. 3. – C. 207-214.
- [111] “Клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений пищевого статуса. Национальная ассоциация клинического питания.”
- [112] Gordon, C. M. (2010). Functional Hypothalamic Amenorrhea. *New England Journal of Medicine*, 363(4), 365–371.
- [113] Evans-Hoeker E. A., Young S. L. Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease //Seminars in reproductive medicine. – Thieme Medical Publishers, 2014. – T. 32. – №. 05. – C. 392-401.
- [114] Gleicher N., Weghofer A., Barad D. H. Anti-Müllerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve //Fertility and Sterility. – 2010. – T. 94. – №. 7. – C. 2824-2827.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Адамян Лейла Владимировна – Академик РАМН, Заместитель Директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки России, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии, является членом общества по репродуктивной медицине и хирургии, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Российской ассоциации по эндометриозу, Российского общества акушеров-гинекологов

Андреева Елена Николаевна - доктор медицинских наук, профессор Директор Института репродуктивной медицины, зав. отделением эндокринной гинекологии, профессор кафедры эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ им. А.И.Евдокимова, г. Москва, является членом общества по репродуктивной медицине и хирургии, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Российской ассоциации по эндометриозу, Российского общества акушеров-гинекологов, международной ассоциации акушеров-гинекологов и эндокринологов.

Артымук Наталья Владимировна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе (г. Кемерово), является членом президиума правления Российского общества акушеров-гинекологов, президент Кемеровской региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов».

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Дальневосточном федеральном округе (г. Чита), является членом Российского общества акушеров-гинекологов, президент Забайкальского общества акушеров-гинекологов.

Гусев Дмитрий Вадимович – к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Марченко Лариса Андреевна – ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор, является членом Российского общества акушеров-гинекологов.

Сутурина Лариса Викторовна – д.м.н., профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск), является членом Ассоциации гинекологов-эндокринологов России, членом Российского общества акушеров-гинекологов.

Филиппов Олег Семенович – д.м.н., профессор, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (г. Москва).

Чернуха Галина Евгеньевна – д.м.н., профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва), является президентом Ассоциации гинекологов-эндокринологов России, членом Российского общества акушеров-гинекологов.

Конфликт интересов:

Все члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1. врачи акушеры-гинекологи
- 2. ординаторы акушеры-гинекологи

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям (КР), но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

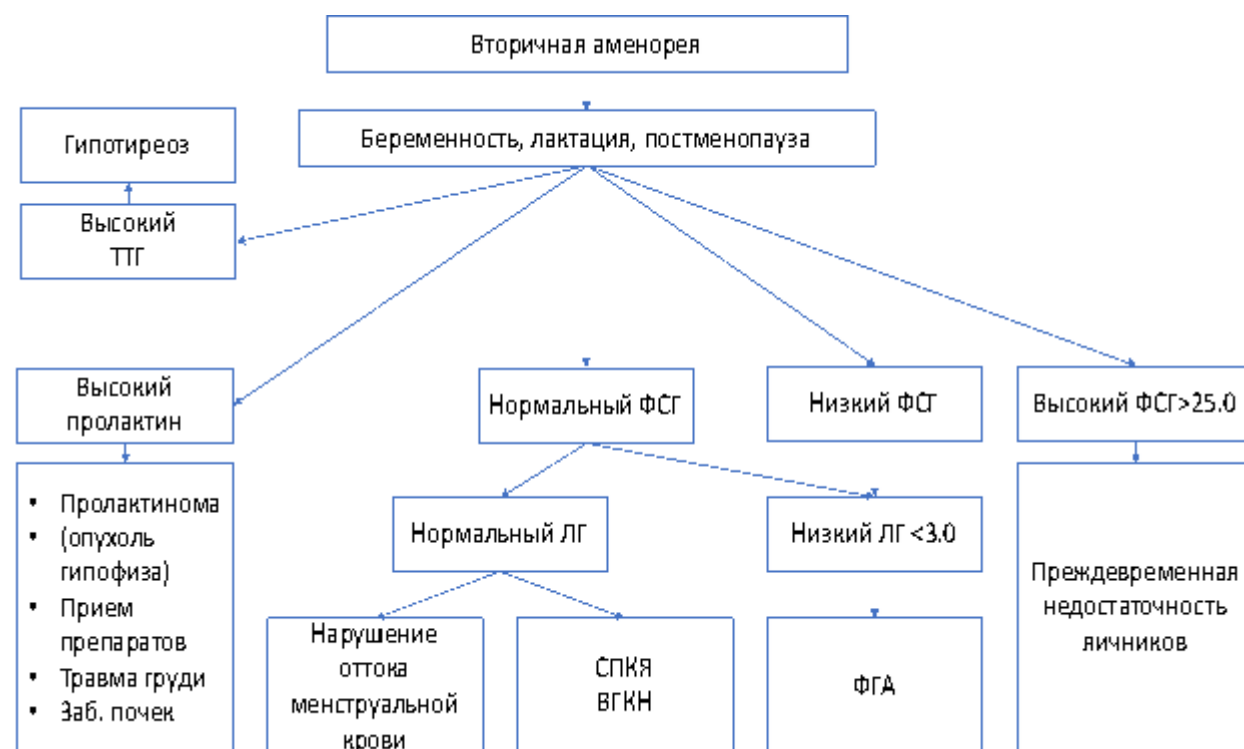
- Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 г. №323-ФЗ.
- Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 г.
- Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – 3-3 изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 г.
- ACOG Committee opinion no. 651: menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. Obstet Gynecol. 2015; 126(6): e143-e146.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril. 2008; 90(5 suppl): S219-S225.
- The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. International Journal of Gynecology & Obstetrics.
- ACOG Practice Bulletin no. 194: polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 2018; 131(6): e157-e171.
- Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. David A. Klein, MD, MPH; Scott L. Paradise, MD; and Rachel M. Reeder, MD. Am Fam Physician. 2019; 100(1): 39-48.
- American Family Physician 781 Amenorrhea: An Approach to Diagnosis and Management. 2013. Vol. 87. №11.
- Клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений пищевого статуса. Национальная ассоциация клинического питания. 2013г
- Федеральные клинические рекомендации (протокол) по ведению пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера
- Женское бесплодие современные подходы к диагностике и лечению) клинические рекомендации (протокол лечения), 2018г.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Схема 1 .Алгоритм диагностики первичной аменореи



Схема 2 .Алгоритм диагностики вторичной аменореи



Приложение В. Информация для пациента

Нарушения ритма менструаций – серьезная проблема, возникающая у женщин репродуктивного возраста, зачастую связана с нарушением гормонального фона.

Под нарушением ритма менструаций понимают два состояния: задержки менструации (олигоменорея), либо полное отсутствие менструаций (аменорея). В практике всегда разделяют олигоменорею и аменорею на две формы: первичная (когда нарушение цикла – с самого начала, с раннего возраста, с момента первых менструаций) и вторичная (когда нарушения возникают после периода самостоятельных регулярных менструаций).

Причин нарушения менструального цикла – множество. В случае редких менструаций – наиболее часто причиной является синдром поликистозных яичников (СПКЯ), функциональные кисты, гиперпролактинемия, врожденная гиперплазия коры надпочечников, стрессы или дефицит питания.

В случае аменореи речь идет о более глубоких нарушениях репродуктивной системы, которые могут быть на различных уровнях. Например, на уровне головного мозга – в такой ситуации гипоталамус и гипофиз не вырабатывают в нужном режиме гонадотропные гормоны (регулирующие работу яичников) лютеонизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны. Поэтому не начинается рост фолликулов, женские гормоны эстрогены не вырабатываются в необходимом количестве, роста эндометрия нет.

Другой причиной аменореи могут служить нарушения на уровне яичников, когда в процессе внутриутробного развития нормальная яичниковая ткань не формируется. Это одна из так называемых аномалий развития внутренних половых органов.

Возможными причинами могут быть отсутствие матки или нарушение анатомии влагалища, шейки. Редко бывает атрезия девственной плевы (гимена).

Аменорея может быть связана с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), когда заложенный внутриутробно резерв фолликулов (овариальный) расходуется гораздо быстрее, чем обычно и истощается раньше времени. В связи с этим «менопауза» наступает гораздо раньше.

Достаточно частой причиной отсутствия менструаций в современном мире являются хронический стресс, чрезмерные физические нагрузки или недостаточно сбалансированное питание, в связи с чем, репродуктивная функция «отключается» на время.

Редкими причинами аменореи являются внутриматочные вмешательства или послеродовые воспалительные заболевания матки (эндометриты). Это приводит к воспалению и формированию спаек в полости матки (синдром Ашермана).

Для выработки правильной стратегии действия врачу важно понимать причину нарушений менструального цикла. Для этого в клинической практике используются различные методы диагностики, такие как гинекологический осмотр, гормональное обследование, генетический анализ, ультразвуковое исследование, денситометрия костной ткани, магнитно-резонансная томография.

Женские половые гормоны крайне важны для адекватного функционирования всего организма. Аменорея, сопровождающаяся гипоестрогенией, может приводить к увеличению рисков заболеваний, связанных с дефицитом эстрогенов. К таким заболеваниям относится остеопороз (снижение минеральной плотности костной ткани), сердечно-сосудистые заболевания, нарушение памяти и когнитивных функций.

Более того, олигоменорея и аменорея приводят к снижению вероятности наступления беременности, что определяет социальную значимость этих состояний.

В связи с вышеперечисленным, актуальной задачей является лечение заболеваний, сопровождающихся нарушением менструального цикла.

Существует два принципиальных подхода: первый – устранение фактора, который послужил причиной развития нарушений менструального цикла; второй – заместительная гормональная терапия (ЗГТ) в ситуациях, когда восстановить естественное образование эстрогенов не представляется возможным.

Нарушения менструального цикла во многом препятствуют наступлению естественной беременности, поскольку зачастую отсутствует овуляция. По этой причине приходится прибегать к методам индукции овуляции, в том числе с применением методик экстракорпорального оплодотворения. Программа искусственного оплодотворения подбирается индивидуально.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Таблица 1. Классификация аменореи по уровню нарушений репродуктивной системы.

На уровне гипоталамуса	Первичная аменорея	- Первичный гипогонадотропный гипогонадизм - Синдром Каллмана - Опухоли гипоталамической области (краниофарингиомы, менингиомы, глиомы, хордомы и др.)
	Вторичная аменорея	- Функциональная гипоталамическая аменорея - Инфекционные поражения гипоталамуса (туберкулез, сифилис, энцефалит, менингит) - Инфильтративное поражение гипоталамуса (саркоидоз, гемоматоз) - Опухоли гипоталамической области
На уровне передней доли гипофиза	Первичная аменорея	Гипофизарный нанизм
	Вторичная аменорея	- Гиперпролактинемия - Синдром пустого турецкого седла - Опухоли гипофиза (синдром Кушинга, акромегалия) - Синдром Шихана - Пангипопитуитаризм - Воспалительные поражения гипофиза (кисты, туберкулез, саркоидоз)
На уровне яичников	Первичная аменорея	- Дисгенезия гонад (синдром Тернера-45X0, чистая форма-46XX, синдром Свайера - 46XY) - Нарушение ферментативных систем (дефицит 17-альфа гидроксилазы, 17,20- лиазы, ароматазы)
	Вторичная аменорея	- Преждевременная недостаточность яичников - Синдром поликистозных яичников
На уровне матки и влагалища	Первичная аменорея	- Агенезия мюллеровых протоков (синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера) - Синдром полной нечувствительности к андрогенам - Дефицит 5-альфа-редуктазы - Атрезия гимена - Изолированная цервикальная или вагинальная агенезия
	Вторичная аменорея	

	Вторичная аменорея	- Внутриматочные синехии (синдром Ашермана) - Синехии цервикального канала
Аменорея, обусловленная нарушениями другими эндокринных желез	Заболевания надпочечников	- Врожденная гиперплазия коры надпочечников - Болезнь Иценко-Кушинга - Андроген-секретирующие опухоли надпочечников
	Заболевания щитовидной железы	- Гипертиреоз - Гипотиреоз

Паспорт таблицы:

Название на русском языке: Классификация аменореи по уровню нарушений репродуктивной системы

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Classification of amenorrhea according to the level of reproductive system disorders.

Тип (подчеркнуть): классификация

Содержание (шаблон): Таблица состоит из 5 строк (5 уровней нарушения репродуктивной системы), с подразделением каждого на первичную и вторичную аменорею.

Пояснения: В таблице представлены и соответствующие уровню поражения нозологии.