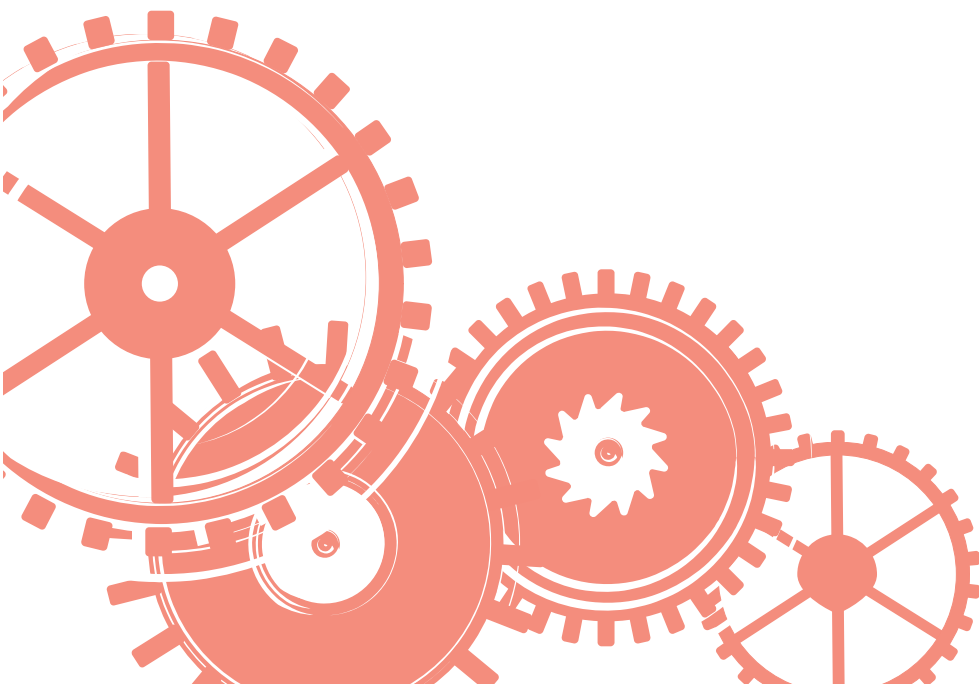


ГЛАВА 3

ПЕРВИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ



...Частота **первичной** аменореи не превышает **0,1%** в популяции. Конституциональная задержка полового развития — явление обычное и понятное, главное — не забыть уточнить особенности становления менструальной функции у матери и ближайших родственниц. Однако можно проработать всю жизнь, **ни разу не встретив пациентку с инверсией пола** или дисгенезией гонад.

В идеале все те редкие генетические синдромы, подробно описанные в этой главе, должны быть заподозрены и диагностированы **в раннем детстве**. Педиатры должны обратить внимание на внешние особенности девочки, наличие **стигм дизэмбриогенеза** и направить пациентку к **генетику для исследования кариотипа**. Своевременно поставленный диагноз позволит вовремя начать лечение. Это имеет огромное **медико-социальное значение**: гормональная терапия в адекватно подобранных дозах не только профилактирует грозные последствия эстрогендефицита, но и обеспечивает качество жизни: формируется женский фенотип, нормальный рост, становится возможной (иногда после хирургической коррекции) половая жизнь.

Что мы видим на практике? От момента возникновения жалоб (что само по себе недопустимо поздно!) до постановки диагноза проходит 3–5–10 лет и более...

В представленной главе подробно описаны все причины первичной аменореи. Не надо направлять свои усилия на достоверную диагностику всех возможных синдромов — при каждом будет подсказка, какие именно обследования назначать, какие гормоны определять и как трактовать результаты применительно к той или другой форме аменореи. Но **редкая радость находки** и подтверждения одного из сложных диагнозов повысит вашу самооценку и убежденность в знании эндокринных основ гинекологических заболеваний. Очень надеюсь, что после прочтения книги каждый практикующий акушер-гинеколог справится с этим грозным диагнозом.

В.Е. Радзинский

Аменорея — **постоянное или временное отсутствие** самостоятельных менструаций в течение 3–6 мес и более^{1,2}. Её частота в популяции составляет 3–4%, а в структуре нарушений менструальной функции — 10–15%³.

Несмотря на то что менструация — наиболее **яркий клинический признак** репродуктивного здоровья, сам факт регулярных кровотечений не всегда свидетельствует о полноценном функционировании женской половой системы. Однако изменение ритма и тем более **отсутствие менструации** без физиологических причин (будь то беременность, лактация, период до полового созревания или постменопауза) — всегда (!) результат какого-либо заболевания: гинекологического, соматического, эндокринного или неврологического.

Менструация — наиболее яркий клинический признак репродуктивного здоровья, однако сам факт регулярных кровотечений не всегда свидетельствует о полноценном функционировании женской половой системы.

Аменорея — **признак нарушений** на одном из уровней регуляции менструального цикла (гипоталамус, гипофиз, яичники, органы-мишени) либо (реже) следствие дисфункции других эндокринных желёз^{1,3}. В этой связи диагностический алгоритм должен включать **последовательную оценку** функции каждого звена гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (см. главу 1 «Репродуктивная система женщины. Физиология и репродукция»).

Поскольку основные этиологические факторы аменореи и их частота хорошо изучены, начинать обследование надлежит с исключения наиболее распространённых причин. Рутинное же назначение сложных дорогостоящих анализов не только не обосновано, но и зачастую бывает ошибочным и может привести к отсрочке постановки правильного диагноза.

Врачу всегда следует помнить, что отсутствие менструаций — **лишь симптом**. **Недопустимо** завершать **диагностический поиск** заключением «**аменорея неуточнённая**» и назначать терапию до окончательной верификации диагноза.

Отсутствие менструаций — лишь симптом. Недопустимо завершать диагностический поиск заключением «аменорея неуточнённая» и назначать терапию до окончательной верификации диагноза.

У женщин с аменореей повышен риск остеопороза и переломов, а также сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений^{1,2}.

КЛАССИФИКАЦИИ

В клинической практике используют несколько вариантов классификаций аменореи¹. Её подразделяют на **первичную** и **вторичную**, а также на **физиологическую** (отсутствие менструаций до возраста менархе, во время беременности, в период лактации и после менопаузы) и **патологическую** (все остальные случаи). Бытовавшее ранее представление о необходимости выделять истинную и ложную аменорею в настоящее время переосмыслено, поскольку это никак не влияет на диагностику и лечение².

Самый главный **критерий** оценки аменореи — отсутствие/наличие самостоятельных менструаций **в анамнезе**:

- **первичная аменорея** — отсутствие самостоятельных менструаций (не было менархе) к возрасту 16 лет при наличии нормального роста и вторичных половых признаков или отсутствие менструаций к возрасту 13 лет при полном отсутствии вторичных половых признаков;
- **вторичная аменорея** — отсутствие менструаций в течение 3 мес при ранее регулярном менструальном цикле или в течение 6 мес при исходно нерегулярном.

Так, **аменорею расценивают как вторичную**, даже если у пациентки ранее была хотя бы одна, пусть даже очень скудная самостоятельная менструация. Наличие в анамнезе **менструальноподобных реакций** на фоне гормональных проб либо регулярных **кровотечений** на фоне гормональной терапии (комбинированные гормональные контрацептивы [КГК] или циклическая заместительная гормональная терапия — [ЗГТ]⁴) **не может служить основанием для постановки диагноза** «вторичная аменорея».

Аменорею также классифицируют в зависимости от **уровня поражения**:

- центральная (повреждение экстрагипоталамических структур и гипоталамуса);
- гипофизарная;
- яичниковая;
- маточная.

Особенно важное диагностическое значение имеет классификация аменореи, основанная **на оценке функции гипофиза**:

- нормогонадотропная;
- гипергонадотропная;
- гипогонадотропная.

Использовать её удобно в качестве вектора диагностического поиска, нацеленного на определение уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и выбор соответствующих обследований.

Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), аменорею кодируют следующим образом.

- N91.0 Первичная аменорея (отсутствие менструаций в пубертатном периоде либо отсутствие самостоятельных менструаций в анамнезе).
- N91.1 Вторичная аменорея (отсутствие менструаций у женщин, у которых раньше они были).
- N91.2 Аменорея неуточнённая (отсутствие менструаций без дополнительного уточнения).

Распространённость первичной аменореи низка — около 0,1% в популяции женщин. В идеале это патологическое состояние должно быть заподозрено педиатром при рутинном осмотре девочки с полным отсутствием полового развития в возрасте менархе (13 лет). К сожалению, реалии таковы, что окончательный диагноз пациентке нередко устанавливает акушер-гинеколог спустя несколько лет (от 3 до 13) после первого обращения (рис. 3-1).

Различают разнообразные причины, приводящие к первичной аменореи (рис. 3-2).

Чаще всего поводом для врачебной консультации гинеколога служит **полное отсутствие вторичных половых признаков** у девочки к 13 годам, что свидетельствует о задержке полового развития. При этом важно помнить, что пациенток 13–16 лет с аменореей обследуют даже в том случае, если телархе и пубархе соответствуют возрасту, особенно если они предъявляют жалобы на циклические боли внизу живота. При подобной клинической картине подозревают аномалии развития матки и/или влагалища. **Необходимо** в первую очередь **исключить атрезию** девственной плевы или влагалища, вагинальную перегородку или другие врождённые аномалии половых органов, которые могут препятствовать нормальному оттоку менструальной крови. Перечисленные пороки диагностируют у **каждой пятой** пациентки с первичной аменореей.

Гораздо реже первичная аменорея обусловлена агенезией матки, опухолями гипофиза, а также **мутациями генов**, ответственных за синтез стероидных гормонов или функцию их рецепторов. Следует помнить, что причинами первичной аменореи могут оказаться и заболевания, для которых более характерна вторичная аменорея (СПКЯ, гиперпролактинемия).

Лидирующее положение в структуре причин первичной аменореи занимает **дисгенезия гонад**, обнаруживаемая почти у половины пациенток, обратившихся с жалобами на отсутствие менархе (рис. 3-3).

Диагностический поиск при первичной аменорее, особенно у девушек с низким ростом и стигмами дизэмбриогенеза, нужно начинать с исследования кариотипа.

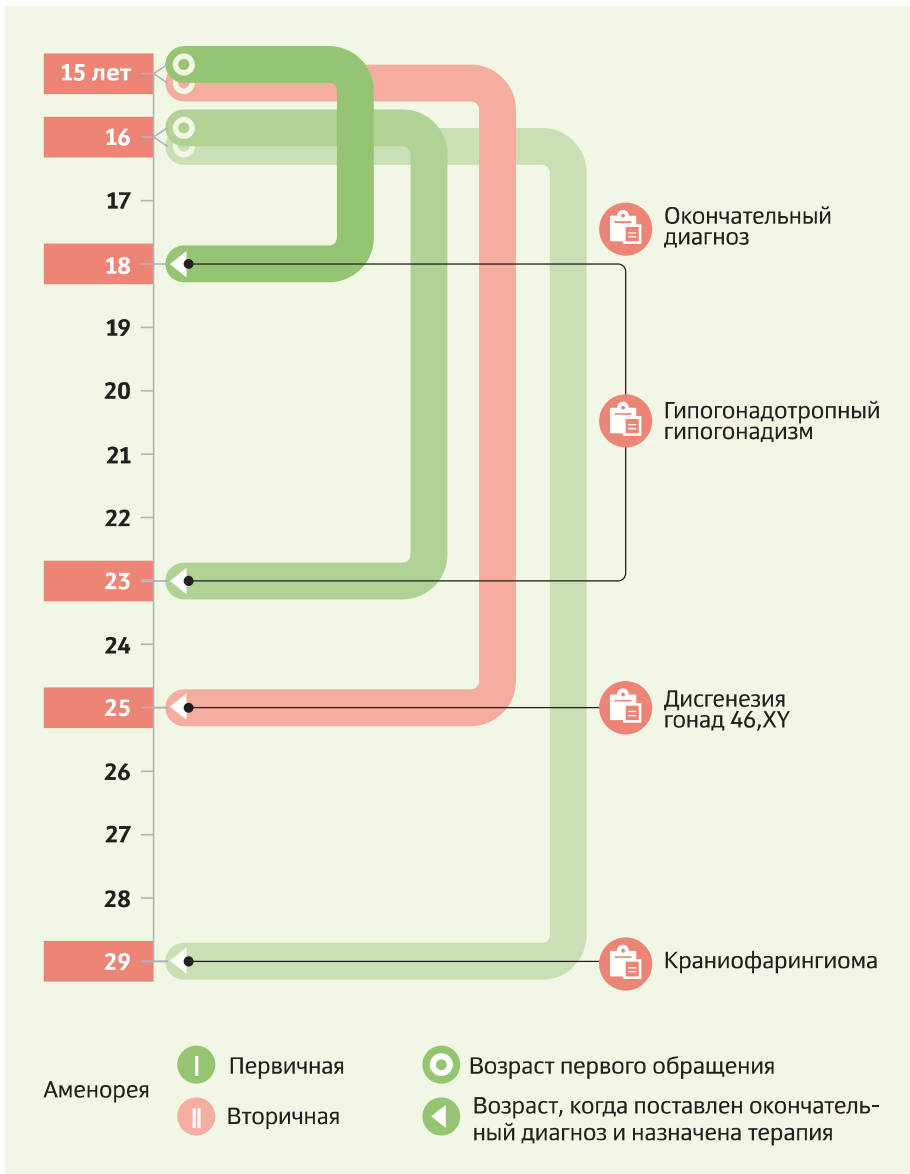


Рис. 3-1. Возрастной интервал между первым обращением с первичной аменореей и постановкой окончательного диагноза (Шестакова И.Г., 2017).

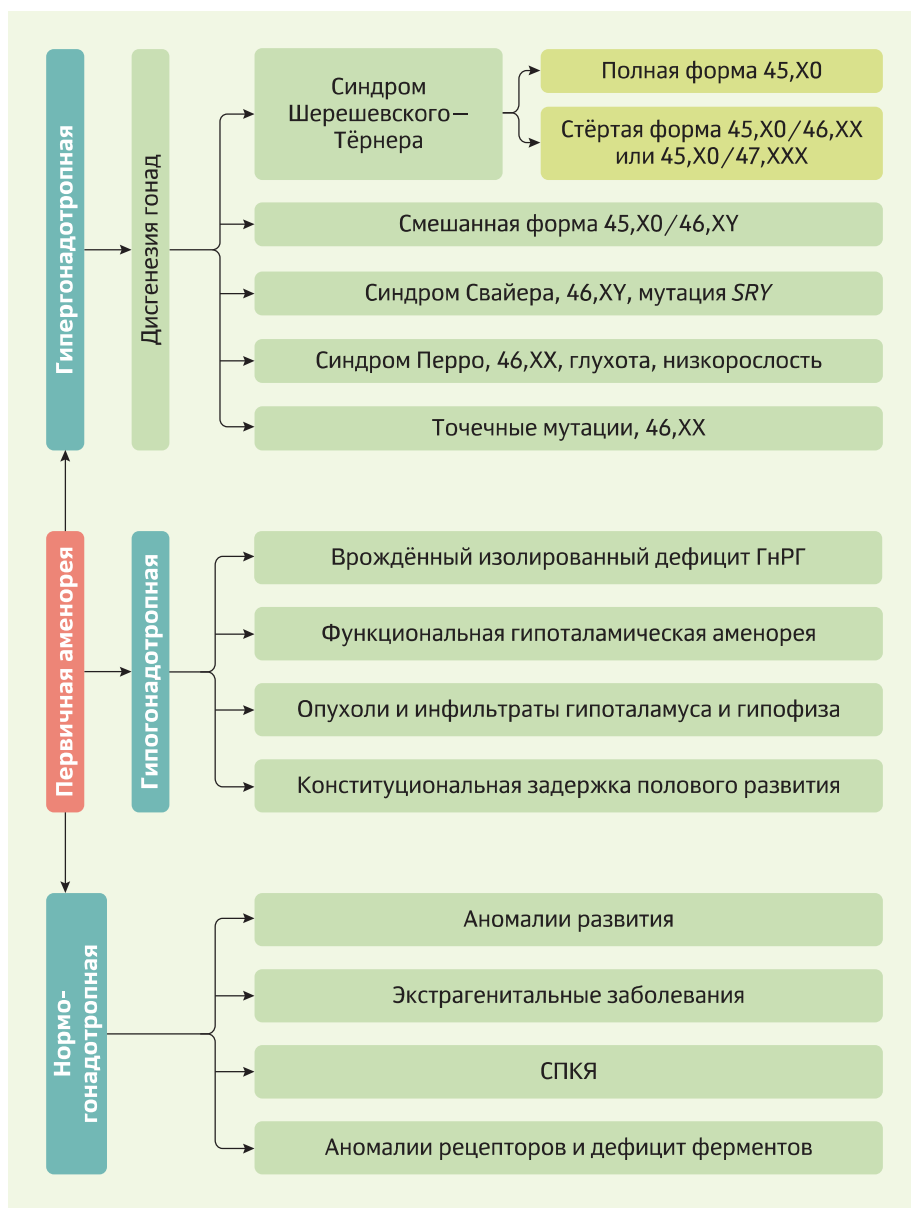


Рис. 3-2. Причины первичной аменореи.

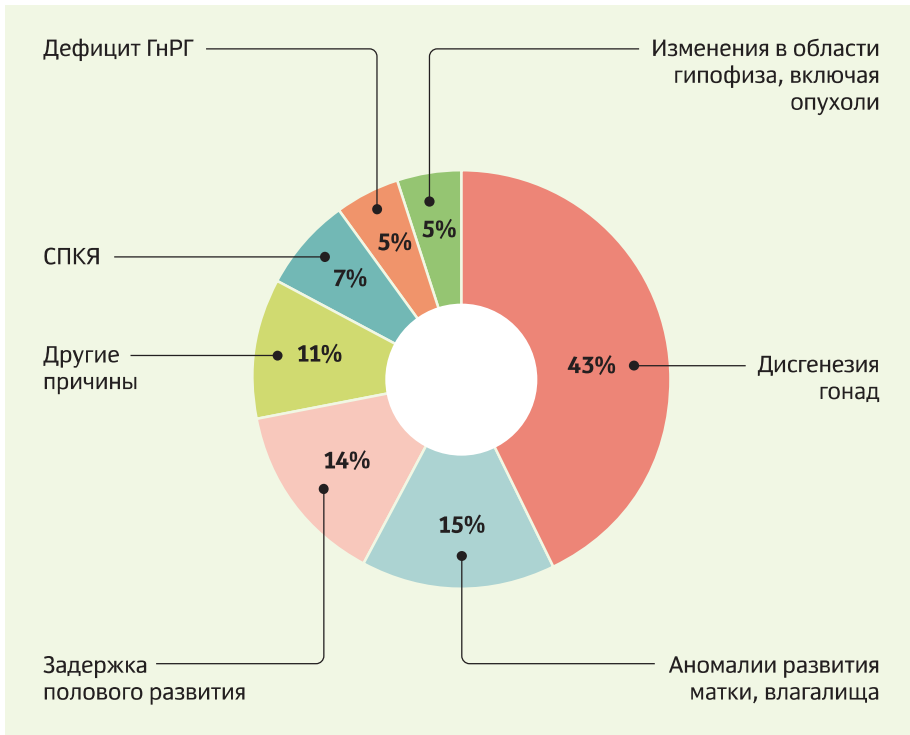


Рис. 3-3. Распространённость причин первичной аменореи.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Первичная гипергонадотропная аменорея

Почти половина случаев первичной аменореи обусловлена **дисгенезией гонад** — нарушением дифференцировки половых желёз вследствие разнообразных хромосомных и генных аномалий. Она бывает частичной или полной и уникальна тем, что может быть ассоциирована с нормальными кариотипами 46,XX и 46,XY или с мозаицизмом* (45,X0/46,XX и др.)^{5,6}.

* Мозаицизм — наличие в тканях одного организма клеток с различающимся геномом, встречающихся и среди соматических, и среди зародышевых клеток.

- Синдром Шерешевского–Тёрнера.
 - Полная форма — кариотип 45,X0 (рис. 3-4, А).
 - Стёртая форма — кариотип 45,X0/46,XX или 45,X0/47,XXX (рис. 3-4, Б).
- Чистая форма дисгенезии гонад.
 - Синдром Свайера — кариотип 46,XY.
 - Синдром Перро — кариотип 46,XX.
- Смешанная форма — кариотип 45,X0/46,XY.

У большинства пациенток с первичной гипергонадотропной аменореей обнаруживают **синдром Шерешевского–Тёрнера**, наблюдаемый у одной из 2000 новорождённых девочек и обусловленный моносомией по X-хромосоме (**полная форма 45,X0** имеет место у 55–60% больных)⁷. Наружные половые органы сформированы по женскому типу, но соответствуют препубертатному развитию. На месте яичников обычно расположены соединительнотканые тяжи, эстрогены в которых не вырабатываются. Матка резко уменьшена.

Характерны внешние признаки этого синдрома: рост менее 150 см, низкая линия роста волос на голове, короткая шея с крыловидными складками, щитообразная грудная клетка и широко расставленные соски молочных желёз (рис. 3-5). Часто выявляют коарктацию аорты, в связи с чем необходимо

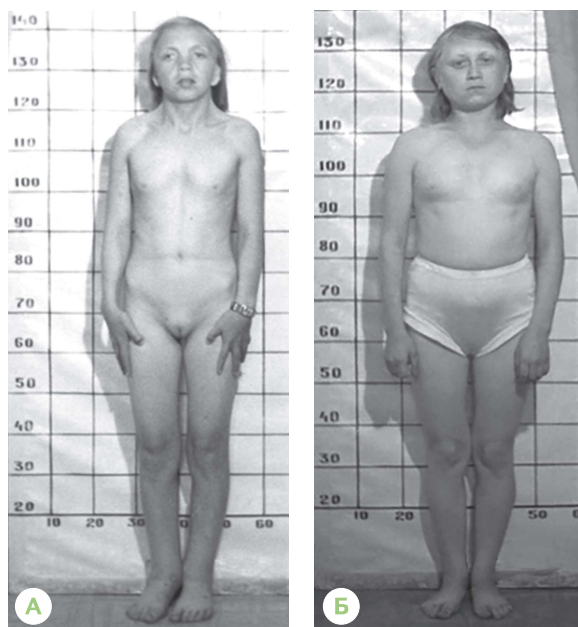


Рис. 3-4. Синдром Шерешевского–Тёрнера.

А — полная форма, кариотип 45,X0.

Б — стёртая форма, кариотип 45,X0/46,XX.

Фото из архива проф. М.Б. Хамошиной.

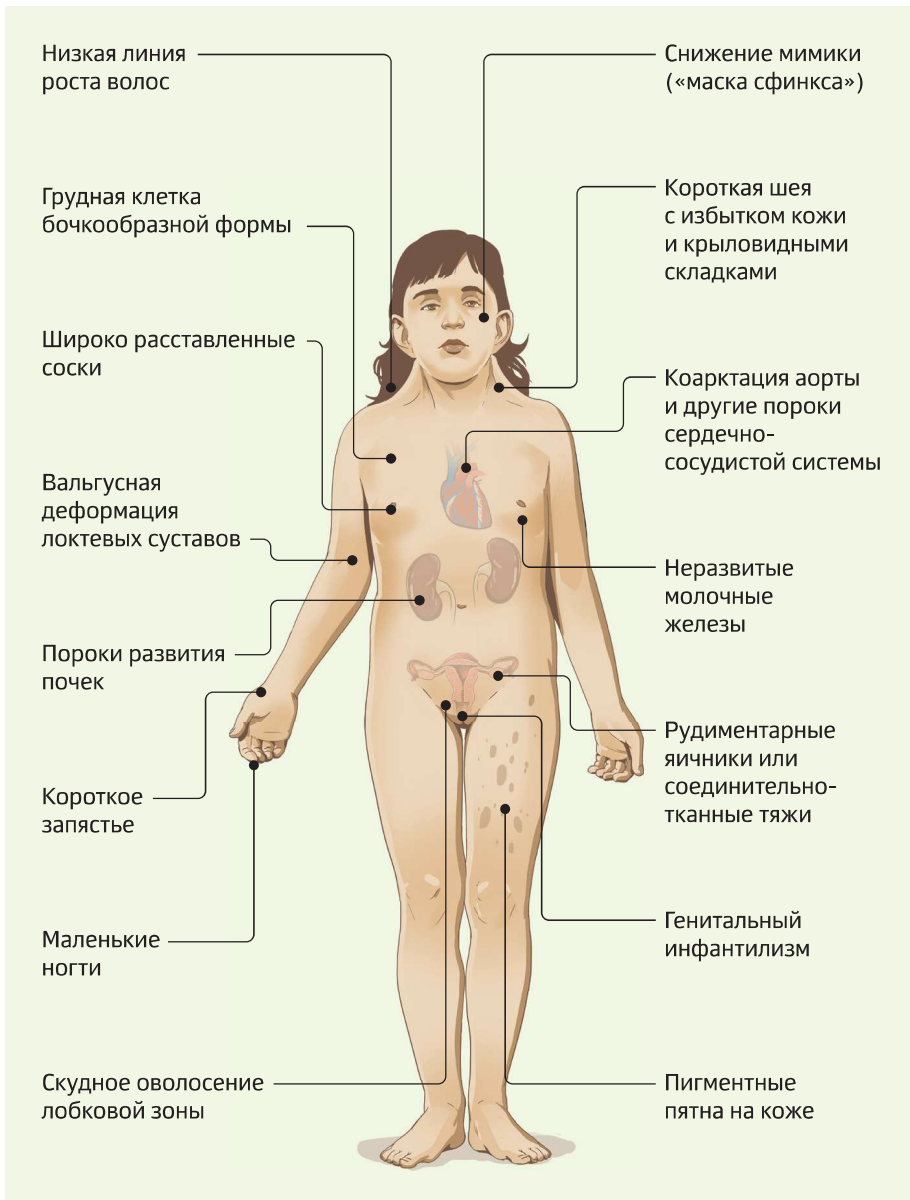


Рис. 3-5. Фенотипические признаки синдрома Шерешевского–Тёрнера.

Генетический уровень формирования пола и его нарушения

Пол — совокупность генетически детерминированных признаков особи, определяющих её роль в процессе оплодотворения. **Формирование половой принадлежности зависит от сочетания и количества половых хромосом.**

В норме диплоидная клетка человека содержит 22 пары аутосом и **две половые хромосомы** XX или XY. Эмбриональные зачатки гонад идентичны и бипотенциальны **независимо от кариотипа**. При наличии Y-хромосомы на 6–7-й неделе внутриутробного развития активизируется **ген SRY** (sex-determining region Y), который запускает развитие яичек и формирование пола по мужскому типу^{8–13}.

Если Y-хромосомы **нет** или ген **SRY** повреждён или отсутствует, то формирование пола будет идти по филогенетически более древнему женскому типу (рис. 3-6)^{4,14,15}.

Аналогичная картина имеет место при **синдроме полной нечувствительности к андрогенам** (тестикулярной феминизации). Различия в патогенезе этих состояний заключаются в том, что при синдроме тестикулярной феминизации отсутствуют точки приложения андрогенов — сами рецепторы, из-за чего наследственная программа (реализация генотипа 46,XY) произойти не может^{6,16}.

измерять артериальное давление (АД) на обеих руках. У некоторых пациенток возможна и вторичная аменорея со скудными редкими менструациями в анамнезе.

Стёртая форма синдрома Шерешевского–Тёрнера — мозаицизм и/или аберрации X-хромосомы (кольцевая хромосома, изохромосома, делеция короткого или длинного плеча). Кариотип 45,X0/46,XX или 45,X0/47,XXX. Клиническая картина сходна с описанной выше, однако степень выраженности проявлений зависит от количества клеток с нормальным кариотипом. Возможны спонтанное половое созревание и вторичная аменорея¹⁷.

Для **чистой формы дисгенезии гонад** характерен нормальный хромосомный набор, однако точечные мутации в X-хромосоме (при кариотипе 46,XX) или повреждение гена **SRY** в Y-хромосоме (при кариотипе 46,XY — **синдром Свайера**) обуславливают развитие организма по женскому фенотипу.

Гонады у таких пациентов представлены фиброзными тяжами, матка и маточные трубы недоразвиты. В отличие от типичной формы, у них отсутствуют множественные соматические аномалии развития, рост обычно нормальный или даже выше среднего (более 170 см). Исключение составляет **синдром Перро** (дисгенезия гонад с кариотипом 46,XX, глухотой и низкоростостью).

У пациентов с Y-хромосомой в кариотипе высок риск злокачественных опухолей (гонадобластомы, эмбриональной карциномы), поэтому гонады надлежит **удалять**.



Рис. 3-6. Схематическое представление основных этапов дифференцировки пола.

При появлении признаков **вирилизации** (гирсутизма, облысения, акне, снижения тембра голоса, увеличения мышечной массы, повышения сексуальной возбудимости) у пациентки с первичной аменореей следует в первую очередь незамедлительно исключить **гонадобластому**².

Смешанная форма дисгенезии гонад — задержка полового развития с признаками вирилизации; возможно формирование наружных половых органов промежуточного типа (клиторомегалия, оволосение по мужскому типу). Кариотип мозаичный, 45,X0/46,XY. Внутренние половые органы представлены яичком с одной стороны и соединительным тяжем — с другой. Почти всегда имеется влагалище, матка и одна маточная труба. Степень вирилизации зависит от количества клеток, содержащих неполноценную Y-хромосому.

Первичная гипогонадотропная аменорея

В основе первичной гипогонадотропной аменореи лежит **отсутствие циклической стимуляции** яичников вследствие какого-либо нарушения на уровне гипоталамуса или гипофиза.

- Врождённый изолированный дефицит ГнРГ.
- Опухоли и инфильтраты в гипоталамусе.
- Опухоли гипофиза.
- Функциональная гипоталамическая аменорея.
- Конституциональная задержка полового развития.
- Заболевания ЦНС.

Гипогонадотропная аменорея чаще всего обусловлена функциональными нейроэндокринными нарушениями на уровне гипоталамуса и **изолированным дефицитом ГнРГ**¹⁸. Крайне редко причиной бывают **опухоли, инфильтраты** или метастазы в гипоталамусе¹⁹.

Врождённый изолированный дефицит гонадотропин-рилизинг-гормона

Врождённый изолированный дефицит ГнРГ (гипогонадотропный гипогонадизм) у большинства (около 70%) пациенток идиопатический, поскольку его этиологию точно установить не удаётся²⁰. У остальных 30% причина гипогонадизма — разнообразные **генетические нарушения**: например, сцепленная с X-хромосомой форма гипогонадизма в результате мутации гена *ANOS1 (KALI)* (синдром Кальмана 1-го типа).

Синдром Кальмана — наиболее изученный вариант врождённого дефицита ГнРГ, для которого характерны как спорадические, так и семейные случаи, обусловленные рядом мутаций. Наиболее яркими проявлениями син-

дрома выступают **задержка полового развития** и **аносмия**²¹. Пациентки часто не осознают отсутствия обоняния, поэтому больным с гипогонадотропной аменореей следует всегда **прицельно** задавать вопрос о восприятии запахов. Заболеванию очень редко могут сопутствовать другие врождённые дефекты: заячья губа, волчья пасть, глухонмота, агенезия или аплазия одной почки, умственная отсталость, нарушение цветовосприятия.

Пациенткам с первичной гипогонадотропной аменореей следует прицельно задавать вопрос о восприятии запахов, поскольку сами они не осознают отсутствия обоняния.

Гораздо реже наблюдают гипогонадотропный гипогонадизм в рамках некоторых **синдромов**, вызванных генетическими мутациями (синдромы Прадера–Вилли, Лоренса–Муна и др.).

Функциональная гипоталамическая аменорея

Функциональная гипоталамическая аменорея (синоним — центральная аменорея) не имеет органических причин. По сути, это нарушение **пульсативной активности ГнРГ**, которое приводит к снижению выработки гонадотропинов в гипофизе, вследствие чего не происходят овуляторные пики ЛГ и нормальный рост фолликулов в яичниках. Основные лабораторные признаки функциональной аменореи включают низкие или нормальные концентрации ЛГ, нормальные — ФСГ и низкие — эстрадиола. Таким образом, первичная функциональная гипоталамическая аменорея чаще бывает гипогонадотропной, но иногда встречаются и нормогонадотропную.

В патогенез функциональной гипоталамической аменореи вовлечено множество разнообразных факторов, ведущие из которых — **нарушения пищевого поведения** (например, нервная анорексия) и **стресс**²². Функциональная гипоталамическая аменорея гораздо чаще бывает вторичной и подробно рассмотрена в соответствующем разделе, но её надлежит исключить в ходе дифференциальной диагностики у пациенток с первичной аменореей.

Конституциональная задержка полового развития

Конституциональная задержка полового развития у девочек встречается редко. При этом состоянии отмечают задержку адренархе, телархе и менархе, и поэтому заболевание очень трудно клинически дифференцировать от врождённого дефицита ГнРГ.

Основное отличие — **полное нормальное половое развитие**, которое, однако, происходит **позже**, чем у сверстников (см. главу 1 «Репродуктивная система женщины. Физиология репродукции»).

Диагностический критерий конституциональной формы — отсутствие развития молочных желёз и менархе при равном (на 2 года и более) отставании физического (рост, масса тела) и биологического (костный возраст) развития у соматически здоровой девочки в возрасте 15 лет. Таких пациенток необходимо обследовать по основному алгоритму при первичной аменорее (оценить кариотип, исключить аномалии развития матки и влагалища, опухоль головного мозга; см. далее) с последующим плановым наблюдением каждые полгода.

Заболевания центральной нервной системы

Опухоли и инфильтративные заболевания головного мозга могут быть причиной снижения синтеза ГнРГ. Низкие концентрации гонадотропинов, сужение полей зрения, головные боли или яркие симптомы основного заболевания (например, талассемии, саркоидоза и гемохроматоза) — повод для назначения МРТ головного мозга пациенткам с первичной аменореей.

Первичная нормогонадотропная аменорея

- СПКЯ.
- Врождённые аномалии развития половых органов.
 - Атрезия девственной плевы, атрезия нижней трети влагалища, поперечная влагалищная перегородка.
 - Синдром Рокитанского–Кюстнера–Майера–Хаузера.
- Функциональная гипоталамическая аменорея (редко).
- Аномалии рецепторов и дефицит ферментов.

Синдром поликистоза яичников

Первичная аменорея при СПКЯ возникает редко — для этого синдрома более характерны олигоменорея с менархе и периоды вторичной аменореи²³. Тем не менее возможна и первичная аменорея, особенно при **выраженном ожирении и гиперандрогении**.

Критерии, позволяющие предположить СПКЯ у девочки с первичной аменореей, при исключении других причин (см. главу 5 «Гиперандрогения и репродуктивная система женщины»).

- Клинические (гирсутизм, акне, жирная себорея) и биохимические (повышенное содержание тестостерона в крови) признаки гиперандрогении.
- Своевременное половое созревание (например, развитие молочных желёз соответствует как минимум IV стадии по шкале Маршалла–Таннера)²⁴.

Врождённые аномалии развития половых органов

Врождённые аномалии развития половых органов выявляют у 20% больных с первичной аменореей.

Атрезия девственной плевы, атрезия нижней трети влагалища, поперечная влагалищная перегородка имеют одинаковые клинические проявления: первичная аменорея и циклические боли в области малого таза и внизу живота у девочки в возрасте менархе.

Симптомы связаны с нарушением оттока менструальной крови. Если не диагностировать это состояние вовремя, то девочка может поступить в стационар с высокой температурой тела и перианальным образованием (гематокольпос, гематометра). Диагноз ставят при гинекологическом исследовании.

Аменорею у пациенток с женским фенотипом и отсутствием матки встречают при синдроме Рокитанского–Кюстнера–Майера–Хаузера (кариотип 46,XX) или при синдроме тестикулярной феминизации (кариотип 46,XY). Окончательный диагноз выставляют после кариотипирования.

Синдром Рокитанского–Кюстнера–Майера–Хаузера — агенезия матки с частичным или полным отсутствием влагалища при нормальном женском кариотипе 46,XX, когда у девочки не развиваются производные **мюллеровых протоков**. Распространённость заболевания в среднем составляет один случай на 5000 женщин. Этот синдром спорадический, но возможно его аутосомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью^{*25}. Диагноз подтверждают при УЗИ и/или МРТ малого таза, которые позволяют отличить агенезию матки от других пороков развития. Дифференциальную диагностику проводят с синдромом тестикулярной феминизации, для которого характерен кариотип 46,XY.

Аномалии рецепторов и дефицит ферментов

Синдром полной нечувствительности к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации) — сцепленное с X-хромосомой заболевание, когда при кариотипе **46,XY** сформирован нормальный **женский фенотип**. У таких пациенток из-за дефекта **гена андрогеновых рецепторов AR** отсутствует чувствительность к тестостерону²⁶. Матка, маточные трубы и верхняя треть влагалища отсутствуют, наружные половые органы сформированы по

* Неполная пенетрантность означает, что аллель гена фенотипически проявляется лишь у части особей-носителей.

интерсексуальному (ближе к женскому) типу, а яички могут располагаться в области половых губ или паха; при этом возможен полиорхидизм²⁷.

Для таких пациенток типично указание в анамнезе на операцию по поводу «паховой грыжи» в детстве, реже — «кисты круглой маточной связки»¹⁶. В пубертате у таких девочек развитие молочных желёз происходит, однако ареола соска лишена пигмента (бледная ареола), а лобковое и подмышечное оволосение очень скудное или полностью отсутствует. Основные диагностические критерии синдрома тестикулярной феминизации следующие:

- отсутствие матки;
- кариотип 46,XY.

Яички у таких пациенток, достигших 16 лет, **следует удалить** после завершения полового созревания из-за повышенного риска злокачественных опухолей после 25-летнего возраста (у 1–5% больных)^{28,29}.

Крайне редко диагностируют заболевания, связанные с дефицитом ферментов: 5 α -редуктазы, 17 α -гидроксилазы.

Экстрагенитальные заболевания

Первичная аменорея (гипо- или нормогонадотропная) сопровождается только **тяжёлые, декомпенсированные состояния** (например, СД 1-го типа) и не возникает при латентно протекающих экстрагенитальных болезнях. Манифестировать аменореей может также **шизофрения**, особенно при сопутствующих нарушениях пищевого поведения, анорексии.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз первичной аменореи (N 91.0) правомочен при отсутствии спонтанных менструаций у девушки в возрасте **16 лет и старше**. Таким пациентам всегда показано **полное и персонализированное обследование**.

1. При **несоответствии полового развития возрасту и/или низком росте**, наличии различных стигм (табл. 3-1) в первую очередь исследуют **кариотип**.

2. При **нормальном росте и половом развитии** сначала необходимо установить **наличие матки** и исключить другие аномалии развития половых органов.

Низкий рост и другие стигмы дизэмбриогенеза — самостоятельное показание для оценки кариотипа.

Таблица 3-1. Основные дизэмбриогенетические стигмы (Л.Т. Журба, Е.М. Мاستюкова)³⁰

Локализация	Характер аномалии
Череп	Форма микроцефальная, гидроцефальная, асимметричная, низкий лоб, выраженные надбровные дуги, нависающий или уплощённый затылок, гипоплазия сосцевидных отростков
Лицо	Прямая линия скошенного лба и носа. Монголоидный и антимонголоидный разрез глаз. Гипо- и гипертелоризм. Седловидный нос, уплощённая спинка носа, искривлённый нос. Асимметрия лица. Макрогнатия, микрогнатия, прогения, микрогения, раздвоенный подбородок, клиновидный подбородок
Глаза	Эпикант, индианская складка века, низкое стояние век, асимметрия глазных щелей, отсутствие слёзного мясца, увеличение слёзного мясца (третье веко), дистихиаз (двойной рост ресниц), колобома, гетерохромия радужной оболочки, неправильная форма зрачков
Уши	Большие оттопыренные уши, малые деформированные уши, разновеликие уши, различный уровень расположения ушей, низко расположенные уши. Аномалия развития завитка и противозавитка, приращённые мочки ушей. Добавочные козелки
Рот	Микростомия, макростомия, «карпий рот», высокое узкое нёбо, высокое уплощённое нёбо, аркообразное нёбо, короткая уздечка языка, складчатый язык, раздвоенный язык
Шея	Короткая, длинная, кривошея, крыловидные складки, избыточные складки
Туловище	Длинное, короткое, грудь вдавленная, куриная, бочкообразная, асимметричная, большое расстояние между сосками, добавочные соски, агенезия мечевидного отростка, диастаз прямых мышц живота, низкое стояние пупка, грыжи
Кисти	Брахидактилия, арахнодактилия, синдактилия, поперечная борозда ладони, сгибательная контрактура пальцев, короткий изогнутый V палец, искривление всех пальцев
Стопы	Брахидактилия, арахнодактилия, синдактилия, сандалевидная щель, двузубец, трезубец, полая стопа, нахождение пальцев друг на друга
Кожа	Депигментированные и гиперпигментированные пятна, большие родимые пятна с оволосением, избыточное локальное оволосение, гемангиомы, участки аплазии кожи волосистой части головы

Функцию яичников проще всего **клинически оценить** по развитию молочных желёз, поскольку **телархе** — самый наглядный для акушера-гинеколога маркёр эстрогеновых влияний и «включённости» яичников. Недостаточное половое развитие указывает на дефицит секреции эстрадиола в результате нарушения функции и/или заболеваний гипоталамуса, гипофиза или яичников.

Основной маркёр эстрогенового влияния и функции яичников — телархе. Именно по степени развития молочных желёз клинически оценивают активность эстрогенов при объективном обследовании пациентки.

В силу высокой частоты генетических аномалий у пациенток с задержкой полового развития начинать обследование необходимо также с **оценки кариотипа**³¹. Необходимость в определении концентраций ФСГ и ЛГ возникает только при нормальном кариотипе, однако назначить исследование крови на кариотип можно одновременно с гормональным исследованием.

Диагностический поиск у девочек с нормально развитыми вторичными половыми признаками начинают с УЗИ, а при каких-либо сложностях — с МРТ с целью подтвердить наличие матки. Объём дальнейшего обследования зависит от содержания ФСГ и ЛГ (рис. 3-7).

Анамнез

При сборе анамнеза у пациентки с первичной аменореей следует помнить, что абсолютно все причины вторичной аменореи (включая беременность) могут быть этиологическими факторами и первичной аменореи. В ходе консультации больной необходимо задать 10 основных вопросов.

1. Есть ли в семье родственницы с задержкой полового развития или аменореей? Когда начались менструации у матери (конституциональная задержка)?
2. Когда и в какой последовательности появились вторичные половые признаки: развитие молочных желёз, половое оволосение (подмышечное и лобковое)?
3. Как соотносится рост пациентки с ростом её родителей, сестёр/братьев?
4. Как она росла и развивалась в период новорождённости и раннего детства?
5. Беспокоят ли её угревые высыпания, повышенная жирность кожи, усиленный рост волос по мужскому типу или снижение тембра голоса; как эти признаки развивались?

Описание дизэмбриогенетических стигм

Гипотелоризм — аномально маленькое расстояние между какими-либо парными органами, чаще — между глазами.

Гипертелоризм — аномально большое расстояние между какими-либо парными органами, чаще — между глазами.

Макрогнатия (макрогения) — чрезмерно большая нижняя челюсть.

Микрогнатия (микрогения) — врождённая гипоплазия (недоразвитие) нижней челюсти.

Прогнатия (прогения) — выступание нижней челюсти вперёд (по сравнению с верхней) вследствие её чрезмерного развития.

Эпикантус — вертикальная кожная складка, прикрывающая медиальный угол глазной щели; имеется у плода, сохраняется у представителей монголоидной и некоторых групп австрало-негроидной расы. Сохранение эпикантуса у представителей других рас наследуется по аутосомно-доминантному типу, иногда в сочетании с другими аномалиями развития.

Дистихиаз — наличие второго ряда ресниц у заднего ребра края века.

Колобома — общее название некоторых видов врождённых, реже приобретённых дефектов тканей глаза (края века, радужки, собственно сосудистой оболочки, сетчатки, диска зрительного нерва, хрусталика).

Гетерохромия — различный цвет радужки правого и левого глаз или неодинаковая окраска различных участков радужки одного глаза.

Микростомия — чрезмерно узкая ротовая щель.

Макростомия — чрезмерно широкая ротовая щель.

Диастаз прямых мышц живота — расхождение внутренних краёв этих мышц вследствие ослабления и растяжения белой линии живота.

Брахидактилия — укорочение пальцев рук или ног.

Арахнодактилия — удлинение и утончение пальцев рук и ног, встречается при некоторых наследственных болезнях (синдром Марфана, гомоцистеинурия).

Синдактилия — полное или частичное сращение соседних пальцев кисти или стопы.

Сандалевидная щель стопы — увеличение расстояния между первым и вторым пальцами стопы.

Двузубец стопы — полное или неполное сращивание второго и третьего пальцев стопы.

Гемангиома — опухолевидный конгломерат извитых толстостенных сосудов.

6. Не переносила ли пациентка недавно стресс, острое заболевание, не было ли у неё резких изменений массы тела, диеты или интенсивных физических нагрузок?

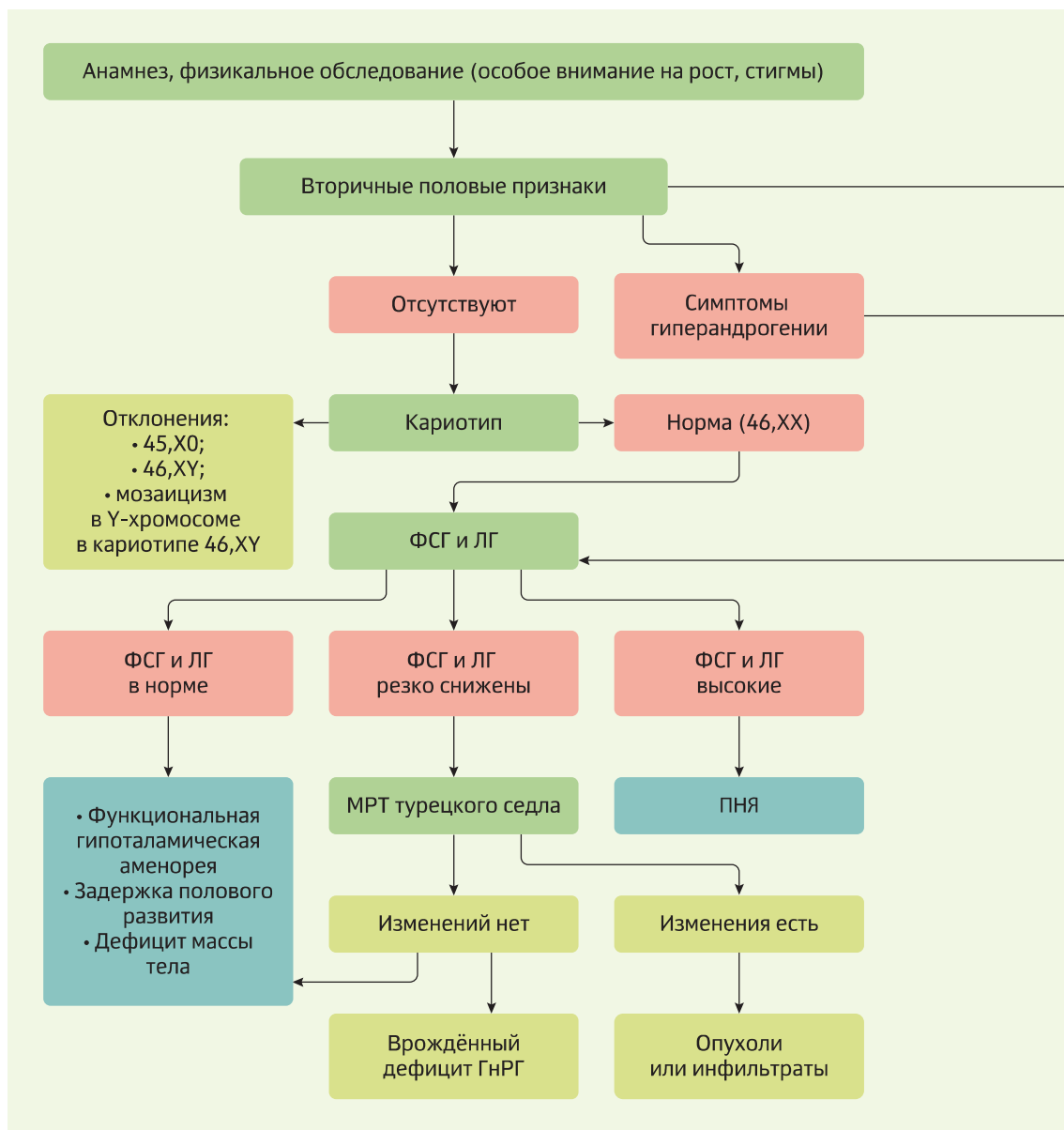
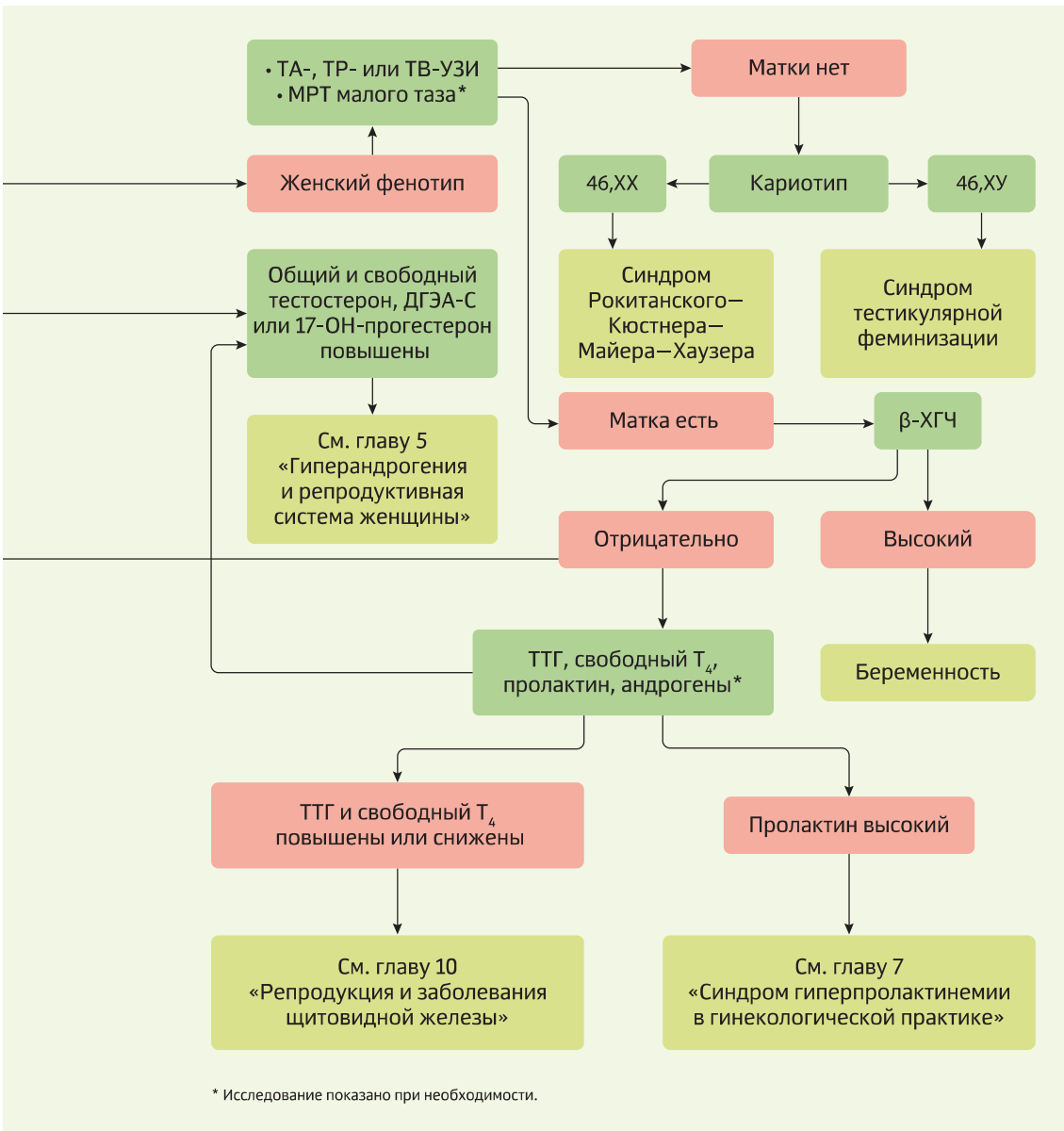


Рис. 3-7. Алгоритм обследования пациенток с первичной аменореей.



7. Есть ли у неё хронические заболевания? Какие лекарственные препараты она принимает?
8. Не замечала ли женщина у себя выделений из молочных желёз?
9. Нет ли у неё таких симптомов, как головные боли, нарушение зрения, усталость, полиурия, полидипсия?
10. Различает ли она запахи?

Осмотр

При общем осмотре пациенток с первичной аменореей пристальное внимание уделяют оценке полового развития по шкале Маршалла–Таннера (см. главу 2 «Принципы обследования»).

Наличие у девочки паховой грыжи должно насторожить врача, поскольку часто это состояние ассоциировано с дисгенетическим яичком, стремящимся наружу, в отсутствующую мошонку.

Инструментальная диагностика

УЗИ органов малого таза при первичной аменорее выполняют как трансабдоминально и трансвагинально, так и трансректально. При сомнении в наличии матки, а также для выявления других пороков развития может потребоваться МРТ.

Наличие матки и вторичных половых признаков при первичной аменорее в первую очередь служит показанием для исключения **беременности**. Затем исключают гиперпролактинемию, а также экстрагенитальные заболевания, например туберкулёз.

МРТ с контрастированием области гипоталамуса и гипофиза показана всем пациенткам с гипогонадотропным гипогонадизмом. У таких больных первичная аменорея может быть **единственным симптомом опухоли** головного мозга (например, краниофарингиомы).

Лабораторные исследования

При первичной аменорее, особенно пациенткам с задержкой полового развития, низким ростом, дизэмбриогенетическими стигмами, на начальном этапе диагностики выполняют **кариотипирование**. Этот анализ требует

времени, поэтому параллельно с определением кариотипа можно назначить гормональное исследование.

Концентрации **ФСГ и ЛГ**, по показаниям — **эстрадиола**, ТТГ, свободного T_4 , пролактина исследуют у всех женщин с первичной аменореей при наличии матки и с нормальными вторичными половыми признаками. Однако **концентрации эстрадиола** наименее информативны, а нормальные значения могут быть характерны для процесса выздоровления при функциональной гипоталамической аменорее. Содержание β -субъединицы хорионического гонадотропина (ХГЧ) определяют у всех девушек, имевших коитархе, для **исключения беременности**.

Признаки **вирилизации** служат показанием для определения количества тестостерона, 17-ОН-прогестерона, ДГЭА-С. Несмотря на то что у большинства подростков с гиперандрогенией и первичной аменореей диагностируют СПКЯ, необходимо исключить также неклассическую форму врождённой дисфункции коры надпочечников (ВДКН) и андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников (см. главу 5 «Гиперандрогения и репродуктивная система женщины»).

В реальной клинической практике не всегда возможно быстро получить результат кариотипирования. Как правило, данные гормонального обследования готовы раньше. Их интерпретируют следующим образом.

1. Повышение уровня ФСГ — показание для исследования кариотипа с целью исключить наличие Y-хромосомы (если это не было выполнено ранее).

2. Если **концентрации ЛГ и ФСГ очень низкие**, это указывает на:

- врождённый дефицит ГнРГ;
- конституциональную задержку полового развития и другие.

При таких результатах нет оснований исследовать кариотип.

3. Если **концентрация ФСГ в пределах нормы, а ЛГ — низкая**, то наиболее вероятна функциональная гипоталамическая аменорея. Для подтверждения диагноза важны сведения из анамнеза (стресс, тренировки, нарушения пищевого поведения, дефицит массы тела с ИМТ менее 18 кг/м²). При функциональной гипоталамической аменорее ФСГ может быть и низким (менее 5 мЕд/мл), но **всегда превышает показатель ЛГ**.

4. Если **количество ЛГ повышено или нормальное, а значения ФСГ в норме**, при наличии ожирения и гиперандрогенизма наиболее вероятный диагноз — СПКЯ. Однако следует помнить, что СПКЯ — прежде всего диагноз исключения. Ожирение и первичная аменорея характерны также для генетических аномалий (синдромы Прадера–Вилли, Лоренса–Муна), аномалий рецепторов и дефицита ферментов.

У пациенток с первичной аменореей и гипогонадотропным гипогонадизмом необходимо также **исключать гипотиреоз** и гиперпролактинемию.

ЛЕЧЕНИЕ

Назначение терапии возможно **только после** полного обследования и выявления причины первичной аменореи. После верификации диагноза необходимо разъяснить девушке **цели и длительность** терапии, а также возможности **реализации репродуктивной функции**. **Психологическая поддержка** и реабилитация особенно необходима пациенткам с агенезией матки, синдромом Шерешевского–Тёрнера или наличием Y-хромосомы в кариотипе.

Консультируя женщин с Y-хромосомой в кариотипе, **нельзя употреблять термины** «мужской пол», «мужской кариотип» — аномалии хромосомного набора называют «нарушениями» или «отклонениями». Особенно важно соблюдать это правило при сообщении окончательного диагноза: такие пациентки с раннего детства растут и формируются как личности девочки, и упоминание о «мужском поле или кариотипе» **может нанести им серьёзную психологическую травму**.

При выборе тактики врачу следует чётко представлять **цели лечения** и пределы эффективности терапии.

- Лечение заболеваний, сопровождающихся аменореей.
- Восстановление процесса полового созревания и менструальной функции у женщин с **обратимыми** формами гипогонадизма.
- Формирование женского фенотипа и профилактика гипоестрогенных осложнений у пациенток с **необратимыми** формами гипогонадизма.
- Реализация репродуктивной функции.

Вопросы преодоления бесплодия подробно рассмотрены в главе 11 «Эндокринное бесплодие».

Ведение пациенток с первичной гипергонадотропной аменореей

Всем пациенткам с **дисгенезией гонад** назначают ЗГТ* с целью имитации физиологического полового развития и формирования женского фенотипа, что способствует их психологическому комфорту, а также **профилактирует гипоестрогенные осложнения**^{32,33}. Консультирование проводят с учётом всех рисков и пользы длительной ЗГТ эстрогенами и гестагенами³⁴. Важно

* Для молодых женщин с дефицитом эстрадиола терапия действительно «заместительная», её цель — имитировать нормальную функцию яичников, в отличие от МГТ в менопаузе, когда используют минимально эффективные дозы.

учитывать, что в возрасте до 40 лет риски и польза гормональной терапии отличаются (риски минимальны, а польза велика) от таковых у женщин 50 лет и старше.

Для **инициации пубертата** назначают эстрогены с 12 лет (исходя из среднего возраста менархе 12,5 года). В настоящее время установлено, что низкие дозы эстрадиола не оказывают негативного влияния на костную ткань и конечный рост пациентки. Начальная доза эстрадиола составляет 0,2–0,5 мг ежедневно с постепенным увеличением до 2 мг/сут³⁵. Допустимо использование **пероральных и трансдермальных** форм эстрадиола. Последние предпочтительнее, поскольку обеспечивают более физиологичные концентрации эстрогенов; к тому же часть препарата не сразу поступает в системный кровоток, а накапливается в жировой ткани и всасывается постепенно.

Обнаружение в кариотипе Y-хромосомы — показание к гонадэктомии, поскольку в дисгенетическом яичке высок риск гонадобластомы.

С учётом заместительной (имитирующей нормальный пубертат) роли терапии нецелесообразно добавлять гестагены в первые 2 года лечения эстрадиолом. После возникновения у девочки первой менструальноподобной реакции на фоне монотерапии эстрогенами или через 2 года монотерапии при отсутствии менструальноподобной реакции следует назначить **циклический режим ЗГТ**: ежедневное использование трансдермального (1–1,5 г/сут) или перорального эстрадиола в дозе 2 мг/сут с добавлением гестагенов в циклическом режиме. Возможно назначение микронизированного прогестерона перорально или интравагинально 200–300 мг или дидрогестерона внутрь 20 мг/сут с 14–16-го дня созданного «цикла» в течение 10–14 дней (рис. 3-8). Допустимо применять препараты для циклической МГТ.

Пациенткам с дисгенезией гонад комбинированные оральные контрацептивы (КОК) не рекомендуют, так как эти препараты содержат надфизиологические дозы синтетических эстрогенов и не стимулируют процессы костеобразования.

Дополнительная польза **ЗГТ при гипоестрогении** в молодом возрасте — профилактика остеопороза и ассоциированных с ним переломов костей, а также сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенткам с **синдромом тестикулярной феминизации** ЗГТ назначают после удаления гонад в режиме монотерапии эстрогенами, так как у них отсутствует матка и дотация гестагенов им не нужна³⁶. Длительность приёма ЗГТ — как минимум до возраста естественной менопаузы (51 год) с дальнейшим продолжением по правилам назначения МГТ.

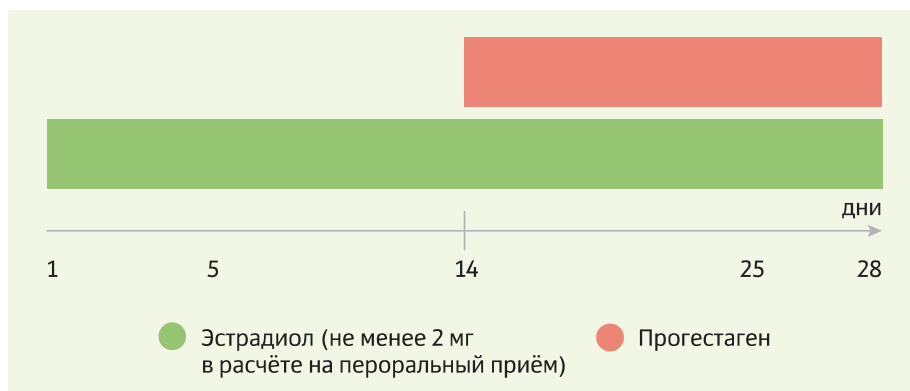


Рис. 3-8. Схемы заместительной гормональной терапии у пациенток с дисгезией гонад.

При обнаружении в кариотипе Y-хромосомы **гонады немедленно удаляют** для предотвращения развития в них неоплазии. Из этого правила есть одно **исключение**: при синдроме **тестикулярной феминизации гонадэктомия** осуществляется после завершения полового созревания — в **16–18 лет**. Неовагину формируют в возрасте, когда больная понимает все особенности оперативного вмешательства, психологически готова к такой операции и планирует начать половую жизнь.

Ведение пациенток с первичной гипогонадотропной аменореей

Функциональная гипоталамическая первичная аменорея потенциально **обратима** при восстановлении нормальной массы тела, уменьшении интенсивности физических или спортивных нагрузок либо разрешении стрессовой ситуации и выздоровлении от какого-либо заболевания.

При консультации пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом важно **избегать** таких терминов, как «детская матка» и «гипоплазия матки», к огромному сожалению, прочно прижившихся в отечественной гинекологии и зачастую **психологически травмирующих пациенток** и их семьи. Исходные маленькие размеры матки при врожденном гипогонадотропном гипогонадизме — это проявление гипоестрогении, а не порок развития. Исходные размеры матки и яичников при врожденном гипогонадотропном

гипогонадизме не имеют **абсолютно никакого** значения ни для оценки эффективности гормональной терапии, ни для прогнозирования результатов стимуляции овуляции, течения и исходов беременности. Гипогонадотропный гипогонадизм не служит изолированным показанием для выполнения **кесарева сечения**.

У женщин с аменореей на фоне стресса, нарушений пищевого поведения или потери массы тела прогноз по спонтанному выздоровлению лучше, чем у больных с аменореей неясного генеза. Предиктор выздоровления — повышение ИМТ. Неблагоприятный прогноз характерен для пациенток с нервной анорексией.

Ведение пациенток с первичной нормогонадотропной аменореей

Ведение пациенток с СПКЯ и коррекция сопутствующих нарушений подробно рассмотрены в главе 5 «Гиперандрогения и репродуктивная система женщины».

Женщинам с **врождёнными пороками развития** матки и/или влагалища показано **хирургическое лечение**: пластика, создание неовагины, разрушение перегородки, вскрытие атрезированного гимена, опорожнение гематокольпоса и гематометры.

При агенезии матки гормональная терапия **не требуется**. Когда пациентка с синдромом Рокитанского–Кюстнера–Майера–Хаузера решит реализовать репродуктивную функцию, её направляют в клинику или центр вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для использования программы **суррогатного материнства** с собственными ооцитами.

В 2014 году опубликовано сообщение о рождении первого ребёнка, которого выносила женщина после **трансплантации донорской матки**; к 2019 году таких детей в мире уже 12³⁷.

РЕЗЮМЕ

Многие пациентки с первичной аменореей долгие годы остаются без точного диагноза, что можно объяснить редкостью заболеваний, служащих её причинами. Однако **запоздалая диагностика** и **несвоевременная коррекция** нарушений имеют крайне негативные последствия для здоровья

женщины. Поэтому выжидательная тактика недопустима, нужно искать возможные этиологические факторы, привлекая смежных специалистов: генетиков, эндокринологов, педиатров.

Консультация, на которой врач сообщает пациентке её окончательный диагноз, требует от него **большого напряжения**, так как акушер-гинеколог нередко становится «проводником» эмоционального стресса и даже шока, например для больных с агенезией матки, синдромами Шерешевского–Тёрнера, Свайера, тестикулярной феминизации. Именно поэтому такие консультации сто́ит **продумывать заранее**, проводить их совместно с ещё одним врачом (это может быть педиатр, акушер-гинеколог, терапевт, эндокринолог) или собирать консилиум с участием по возможности клинического психолога. Следует сообщать женщине о её диагнозе с позитивной информацией и примерами положительного прогноза, в первую очередь для репродуктивной функции. Общаясь с пациентками, имеющими аномалии кариотипа, нельзя употреблять термины «мужской кариотип» или «мужской пол», а при назначении ЗГТ — «менопауза», «менопаузальная терапия», «климактерический синдром»⁴.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Вторичная «первичная» аменорея

Пациентка 29 лет обратилась к акушеру-гинекологу с жалобами на **боли при половом акте** и выраженную сухость во влагалище.

Общий осмотр: женский фенотип, рост 162 см, масса тела 50 кг. Влагалищный осмотр: выраженная вульвовагинальная атрофия, влагалище сужено, шейка матки субконическая, матка маленькая. При трансвагинальном УЗИ матка 2,9×1,5×2,9 см, толщина эндометрия 1 мм. Яичники маленькие, с одиночными мелкими фолликулами.

Наследственность неотягощена, беременность и роды у матери протекали без отклонений от нормы. Периоды новорожденности и детства без особенностей. Перенесённые заболевания: тонзиллит, ветряная оспа. Хирургических вмешательств и травм не было.

Пациентка с 16 лет принимала пероральный КОК, тогда же у неё начались «менструации». Последняя из них была 6 лет назад, когда женщина прекратила приём препарата. Таким образом, **самостоятельного цикла у неё никогда не было**, «менархе» вызвано приёмом КОК, а все последующие ци-

кмы не что иное, как закономерные менструальноподобные реакции. После отмены КОК диагноз «вторичная аменорея» в течение 6 лет, однако, исходя из полученной информации, очевидно, что она на самом деле **первичная**.

Впервые пациентка обратилась к гинекологу **в возрасте 16 лет** из-за скудного полового оволосения и недоразвития молочных желёз. Обследование включало гинекологический осмотр, определение концентраций гормонов и кариотипа. По данным амбулаторной карты, которые предоставила женщина, гирсутизм отсутствовал, половое оволосение слабое, развитие молочных желёз соответствовало II степени по шкале Маршалла–Таннера. Рост составлял 157 см, масса тела 47 кг. При трансабдоминальном УЗИ: маленькая матка, линейное М-эхо, яичники уменьшены в размерах, с одиночными фолликулами. Гормональное исследование: ЛГ 0,67 мЕд/мл, ФСГ 8,78 мЕд/мл, пролактин и ТТГ — в пределах референсных значений, **кариотип 46,XX**.

В итоге врач поставил 16-летней девушке диагноз «первичная гипогонадотропная аменорея» и назначил лечение: КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ). У пациентки отмечали закономерные **ежемесячные менструальноподобные реакции** на фоне приёма КОК, которые продолжались в течение 6 лет. Девушка полагала, что её менструации наконец «пришли», отмечала развитие молочных желёз, усиление полового оволосения, была вполне довольна своей внешностью и качеством жизни.

В возрасте 23 лет она самостоятельно прекратила лечение, так как, по её словам, «устала». Отсутствие менструаций после отмены КОК женщина **связывала с образом жизни** в большом городе, большими нагрузками на работе, учёбе, стрессом. К акушеру-гинекологу в течение 6 лет обратилась один раз для обследования перед устройством на работу, врач поставил диагноз «вторичная аменорея» и рекомендовал продолжить приём КОК.

В возрасте 28 лет женщина начала регулярную половую жизнь, а обратиться к специалисту её заставила **сухость во влагалище**. После сбора анамнеза пациентку направили на МРТ головного мозга. В ходе обследования выявили **кистозно-сблюдную опухоль** (предположительно краниофарингиому) больших размеров (18×19×18 мм), расположенную супра- и интраселлярно.

Ошибки в диагностике

Ошибка первого врача, к которому девушка обратилась в 16 лет, — **неуточнённый диагноз** «первичная аменорея» и назначение терапии **до выяснения причины** заболевания. Гормональное обследование, проведённое в полном объёме, указывало на гипогонадотропную аменорею, то есть на аменорею в результате нарушений/заболеваний на «центральных» уровнях регуляции репродуктивной системы (кора, гипоталамус, гипофиз). Тем не менее МРТ головного мозга не назначили. Помимо этого не уделили долж-

ного внимания **нормальной концентрации ФСГ**, которая исключала идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм и синдром Кальмана.

Правило! МРТ головного мозга, включая область гипофиза и гипоталамуса, — ключевое обследование **всех (!) пациенток** с центральной аменореей. У этой девушки аменорея оказалась единственным симптомом опухоли, а «явные» показания для МРТ (головные боли, отклонения от нормы при офтальмологическом осмотре) отсутствовали. Внегипофизарные опухоли растут медленно и достигают больших размеров, их удаление нередко восстанавливает менструальный цикл и фертильность.

Правило! Низкое содержание ФСГ и ЛГ — типичные лабораторные характеристики гипогонадотропной аменореи и показание для направления пациенток на МРТ.

Ошибка при рутинном визите к акушеру-гинекологу

Второй специалист, у которого женщина была на плановом осмотре, был **невнимателен к деталям** при сборе анамнеза, упустив информацию о первичном характере аменореи. В итоге врач поставил неверный диагноз в амбулаторной карте и заключении, произошла **отсрочка в диагностике** опухоли. Именно поэтому при обращении пациентки с ранее установленной вторичной аменореей всегда следует уточнять, как она была определена впервые.

Женщины часто **не видят разницы** между самостоятельными менструациями и менструальноподобными реакциями на фоне гормональной терапии (гестагенов, КОК или циклической ЗГТ/МГТ). Именно поэтому при сборе анамнеза важно **правильно формулировать вопросы**.

- Когда была последняя самостоятельная (без предварительного лечения гормонами) менструация?
- С какого возраста начались самостоятельные (без предварительного лечения гормонами) менструации?

Задать вопрос, принимала ли женщина какие-либо гормональные препараты (контрацептивы, эстрогены, прогестерон), можно и до начала детальной оценки анамнеза у любой пациентки с аменореей. При положительном ответе любую «менструацию» стоит оценивать в связи с приёмом препаратов.

Итог перечисленных ошибок двух акушеров-гинекологов, к которым обращалась больная с первичной аменореей, — **поздняя диагностика опухоли гипофиза**. Её можно было удалить гораздо раньше и с меньшими осложнениями, если бы при первом или втором обращении специалисты следовали алгоритму обследования при первичной гипогонадотропной аменорее и провели МРТ головного мозга. Отсрочка в диагностике опухоли составила 12 лет.

Литература

1. Гинекология: Учебник / Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 1000 с.
2. Amenorrhea: A case-based, clinical guide / Eds. N. Santoro, G. Neal-Perry. — New York: Springer, 2010. — 218 p.
3. Rebar R. Evaluation of amenorrhea, anovulation, and abnormal bleeding. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279144/>.
4. Женская консультация: Руководство / Под ред. В.Е. Радзинского. — 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 472 с.
5. Wong Y.S., Tam Y.H., Pang K.K.Y. et al. Clinical heterogeneity in children with gonadal dysgenesis associated with non-mosaic 46,XY karyotype // *J. Pediatr. Urol.* — 2017. — Vol. 13. — №5. — P. 508.e1–508.e6. [PMID: 28434637]
6. Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А., Фисенко И.Л., Макаркина Н.В. Агенезия гонад как причина первичной аменореи // *Тихоокеанский медицинский журнал.* — 2002. — №1 (8). — С. 76–77.
7. Волеводз Н.Н. Синдром Шерешевского–Тёрнера (СПТ): клиника, диагностика, лечение: Федеральные клинические рекомендации // *Проблемы эндокринологии.* — 2013. — №60 (4). — С. 65–76.
8. Mamsen L.S., Ernst E.H., Borup R. et al. Temporal expression pattern of genes during the period of sex differentiation in human embryonic gonads // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol. 7. — №1. — P. 15961. [PMID: 29162857]
9. Witchel S.F. Disorders of sex development // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2018. — Vol. 48. — P. 90–102. [PMID: 29503125]
10. Rotgers E., Jørgensen A., Yao H.H. At the crossroads of fate — somatic cell lineage specification in the fetal gonad // *Endocr. Rev.* — 2018. — Vol. 39. — №5. — P. 739–759. [PMID: 29771299]
11. Nef S., Stévant I., Greenfield A. Characterizing the bipotential mammalian gonad // *Curr. Top. Dev. Biol.* — 2019. — Vol. 134. — P. 167–194. [PMID: 30999975]
12. Stévant I., Nef S. Genetic control of gonadal sex determination and development // *Trends Genet.* — 2019. — Vol. 35. — №5. — P. 346–358. [PMID: 30902461]
13. Baetens D., Mendonça B.B., Verdin H. et al. Non-coding variation in disorders of sex development // *Clin. Genet.* — 2017. — Vol. 91. — №2. — P. 163–172. [PMID: 27801941]
14. She Z.Y., Yang W.X. Sry and SoxE genes: How they participate in mammalian sex determination and gonadal development? // *Semin. Cell Dev. Biol.* — 2017. — Vol. 63. — P. 13–22. [PMID: 27481580]
15. Bessiène L., Lombès M., Bouvattier C. Differences of Sex Development (DSD): Controversies and Challenges // *Ann. Endocrinol. (Paris).* — 2018. — Vol. 79. — Suppl. 1. — P. S22–S30. [PMID: 30213302]
16. Sproll P., Eid W., Gomes C.R. et al. Assembling the jigsaw puzzle: CBX2 isoform 2 and its targets in disorders/differences of sex development // *Mol. Genet. Genomic Med.* — 2018. — Vol. 6. — №5. — P. 785–795. [PMID: 29998616]
17. Zhong Q., Layman L.C. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome — 45,X with or without mosaicism // *Fertil Steril.* — 2012. — Vol. 98. — №4. — P. 775–779. [PMID: 23020909]
18. Fourman L.T., Fazeli P.K. Neuroendocrine causes of amenorrhea: An update // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — Vol. 100. — №3. — P. 812–824. [PMID: 25581597]
19. Valassi E., Biller B.M., Klubanski A. et al. Clinical features of nonpituitary sellar lesions in a large surgical series // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 2010. — Vol. 73. — №6. — P. 798–807. [PMID: 20874772]
20. Semple R.K., Topaloglu A.K. The recent genetics of hypogonadotropic hypogonadism: Novel insights and new questions // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 2010. — Vol. 72. — №4. — P. 427–435. [PMID: 19719764]
21. Stamou M.L., Georgopoulos N.A. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism // *Metabolism.* — 2018. — Vol. 86. — P. 124–134. [PMID: 29108899]
22. Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L. et al. Functional hypothalamic amenorrhea: An endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2017. — Vol. 102. — №5. — P. 1413–1439. [PMID: 28368518]
23. Захаренкова Т.Н., Лашкевич Е.Л., Эйныш Е.А. Менструальный цикл. Нарушения менструального цикла: Учеб.-метод. пособие для студентов 5–6 курсов всех факультетов медицинских вузов, врачей-интернов, клинических ординаторов, слушателей факультета повышения квалификации. — Гомель: ГомГМУ, 2017. — 48 с.
24. Garner D.M., Olmsted M.P., Bohr Y. et al. The eating attitudes test: Psychometric features and clinical correlates // *Psychol. Med.* — 1982. — Vol. 12. — P. 871–878. [PMID: 6961471]
25. Fontana L., Gentilin B., Fedele L. et al. Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome // *Clin. Genet.* — 2017. — Vol. 91. — №2. — P. 233–246. [PMID: 27716927]
26. Mongan N.P., Tadokoro-Cuccaro R., Bunch T. et al. Androgen insensitivity syndrome // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — Vol. 29. — №4. — P. 569–580. [PMID: 26303084]
27. Konrade I., Zavorikina J., Fridvalde A. et al. Novel variant of the androgen receptor gene in a patient with complete androgen insensitivity syndrome and polyorchidism // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* — 2019. — Vol. 9. — P. 795. [PMID: 30705665]

28. Döhnert U., Wunsch L., Hiort O. Gonadectomy in complete androgen insensitivity syndrome: Why and when? // *Sex. Dev.* — 2017. — Vol. 11. — №4. — P. 171–174. [PMID: 28719904]
29. Cools M., Looijenga L. Update on the pathophysiology and risk factors for the development of malignant testicular germ cell tumors in complete androgen insensitivity syndrome // *Sex. Dev.* — 2017. — Vol. 11. — №4. — P. 175–181. [PMID: 28719895]
30. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. — М.: Медицина, 1981. — 272 с.
31. Pal A.K., Ambulkar P.S., Sontakke B.R. et al. A study on chromosomal analysis of patients with primary amenorrhea // *J. Hum. Reprod. Sci.* — 2019. — Vol. 12. — №1. — P. 29–34. [PMID: 31007464]
32. Birnbaum W., Bertelloni S. Sex hormone replacement in disorders of sex development // *Endocr. Dev.* — 2014. — Vol. 27. — P. 149–159. [PMID: 25247652]
33. Hewitt J., Zacharin M. Hormone replacement in disorders of sex development: Current thinking // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — Vol. 29. — №3. — P. 437–447. [PMID: 26051301]
34. Nordenström A., Röhle R., Thyen U. et al. Hormone therapy and patient satisfaction with treatment, in a large cohort of diverse disorders of sex development // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2018. — Vol. 88. — №3. — P. 397–408. [PMID: 29149458]
35. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. — М.: Практика, 2014. — 442 с.
36. Кайгородова Л.А., Хамошина М.Б. Роль лапароскопии в диагностике и лечении синдрома тестикулярной феминизации // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2000. — №5. — С. 58–60.
37. Favre-Inhofer A., Rafii A., Carbonnel M. et al. Uterine transplantation: Review in human research // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* — 2018. — Vol. 47. — №6. — P. 213–221. [PMID: 29574054]