



ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА, 2017*

АМЕРИКАНСКОЕ ОБЩЕСТВО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ, ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ЭНДОКРИНОЛОГИИ, ПЕДИАТРИЧЕСКОЕ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

1. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ АМЕНОРЕИ (ФГА)

1.1. Диагноз ФГА устанавливается только после исключения анатомической патологии как причины аменореи.

Характерными признаками ФГА являются нерегулярные менструации или отсутствие таковых, а также дефицит эстрогена из-за недостаточной стимуляции или подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой (ГГЯ) оси в отсутствие органической патологии. В этих случаях следует провести углубленную дифференциальную диагностику, чтобы убедиться, что все основные заболевания, проявлением которых может быть аменорея, исключены.

Возможные причины аменореи:

о Врожденные мальформации головного мозга:

- септооптическая дисплазия;
- голопрозэнцефалия;
- энцефалоцеле.

о Конституциональная задержка полового развития.

о Генетические мутации:

- врожденный дефицит гипоталамических или гипофизарных факторов транскрипции (дефицит гонадотропинов);
- моногенные мутации (гипогонадотропный гипогонадизм).

о Гиперпролактинемия.

о Повреждение гипофиза или его стебля:

- опухоли и кисты (опухоль гипоталамуса или гипофиза (гормон-секретирующая), краниофарингиома, киста кармана Ратке и др.);
- инфильтративные расстройства (гермиома, аутоиммунный гипофизит, саркоидоз, ге-

мохроматоз, туберкулез, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, IgG4-связанный гипофизит);

- облучение;
- инфаркт (кровоизлияние в ранее существующие опухоли гипофиза или вследствие послеродового кровотечения (синдром Шихана));

- хирургическое вмешательство;
- травма.

о Другие причины:

- расстройства пищевого поведения;
- соревновательные виды спорта;
- хроническое заболевание;
- нарушения настроения;
- стресс или психическое заболевание;
- употребление наркотиков.

о Патология щитовидной железы (ЩЖ):

- гипо- или гипертиреоз.

о Патология надпочечников:

- врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) (некоторые типы);
- синдром Кушинга;
- болезнь Аддисона (недостаточность надпочечников);

- опухоль (андроген-секретирующая).

о Патология яичников:

- связанная с высокими уровнями гонадотропинов (агенезия/дисгенезия гонад; овариальная недостаточность; аутоиммунный оофорит; облучение или хирургическое вмешательство);

- не связанная с высоким уровнем гонадотропинов (синдром поликистозных яичников (СПКЯ), опухоль (эстроген- или андроген-секретирующая)).

о Патология матки (эугонадизм):

- аномалии мюллерова протока;
- синдром Ашермана;
- синехии (как часть синдрома Ашермана);



CATHERINE M. GORDON

медицинский центр детской больницы г. Цинциннати, штат Огайо, США

KATHRYN E. ACKERMAN

Бостонская детская больница, Массачусетская больница общего профиля, г. Бостон, штат Массачусетс, США

SARAH L. BERGA

школа медицины им. Уэйка Фореста, г. Уинстон-Сейлем, штат Северная Каролина, США

и другие авторы

* Реферативный обзор. Опубликовано в The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 5 Vol. 102 (2017): 1413–39, DOI: 10.1210/jc.2017-00131

- беременность;
- инфекции (например, туберкулезный эндометрит);
- агенезия матки или шейки матки.

о Патология влагалища (эугонадизм):

- агенезия;
- поперечная перегородка.

о Заращенная девственная плева (эугонадизм).

1.2. Рекомендовано диагностическое обследование в отношении ФГА у подростков и женщин, у которых длительность менструального цикла (МЦ) превышает 45 дней и/или аменорея наблюдается в течение 3 и более месяцев (СР 2; КД низкое¹).

1.3. Необходимо скрининговое обследование пациенток с ФГА с целью выявления психологических стрессогенных факторов (СР 2; КД среднее).

1.4. После установления диагноза ФГА следует проинформировать пациенток о различных особенностях менструаций, которые могут проявляться на этапе восстановления. Также клиницисты должны уведомить их о том, что при нерегулярных менструациях не требуется немедленное проведение обследования, так как нарушение МЦ не исключает вероятность зачатия.

2. ОБСЛЕДОВАНИЕ

2.1. У пациенток с подозрением на ФГА необходимо собрать подробный анамнез, акцентируя внимание на:

- характере питания;
- нарушениях пищевого поведения;
- степени физической активности (наличие интенсивных тренировок);
- жизненной позиции (перфекционизм и высокая потребность в социальном одобрении; амбиции);
- колебаниях массы тела;
- характере сна;
- наличии стрессогенных факторов;
- изменении настроения;
- особенностях МЦ;
- склонности к переломам;
- злоупотреблении психоактивными веществами.

Клиницисты также должны получить исчерпывающий семейный анамнез, особенно в отношении пищевых и репродуктивных расстройств.

2.2. У пациенток с подозрением на ФГА необходимо исключить беременность, а также выполнить полный медицинский осмотр, в т. ч. гинекологическое обследование, для исключения возможной органической этиологии аменореи (СР 1; КД среднее).

2.3. У подростков и женщин с подозрением на ФГА рекомендуется провести такие скрининговые лабораторные тесты: наличие β-хорионического гонадотропина человека; общий анализ крови; концентрация в крови электролитов, глюкозы, бикарбоната, азота мочевины, креатинина; печеночные пробы и (по показаниям) уровень С-реактивного белка (СР 1; КД высокое).

Всестороннее обследование девушки-подростка или молодой женщины с ФГА начинается с общего лабораторного тестирования, прежде всего с определения β-хорионического гонадотропина человека для исключения беременности.

Развернутый общий анализ и биохимическое исследование крови с определением печеночных проб, скорости оседания эритроцитов и/или уровня С-реактивного белка показаны лицам с подозрением на хроническое заболевание, проявляющееся как гипогонадизм. При повышенном уровне глюкозы натощак необходимо определение гликированного гемоглобина А1с.

Высокая скорость седиментации и/или уровень С-реактивного белка свидетельствуют о хроническом воспалительном процессе. Следует учитывать результаты ряда исследований, продемонстрировавших, что показатели функции печени изменяются у подростков и молодых женщин с экстремальным ограничением калорийности пищи.

2.4. В рамках первоначального эндокринологического обследования пациенток с ФГА рекомендуется проведение следующих лабораторных анализов: концентрация в сыворотке тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4св), пролактина, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, эстрадиола (Е2), антимюллерова гормона (АМГ).

Определение уровней общего тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) показано лицам с клинической гиперандрогенией; 17-гидроксипрогестерона в 8.00 утра – при подозрении на ВГКН с поздним началом (СР 1; КД высокое).

Для пациенток с ФГА характерны:

- низкий или в нижнем диапазоне нормальных значений уровень ЛГ;
- концентрация ФСГ в пределах нормы (обычно выше, чем концентрация ЛГ);
- Е2 < 50 пг/мл и прогестерон < 1 нг/мл;
- сохраняется резкое повышение уровней гонадотропинов в ответ на стимуляцию гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ) (двух- или трехкратный рост уровней ЛГ и ФСГ по сравнению с исходными).

У женщин, у которых концентрация Е2 постоянно < 20 пг/мл, ответ на ГнРГ является единственным признаком, на основании которого можно дифференцировать ФГА от гипогонадотропного гипогонадизма.

При ФГА функция ЩЖ аналогична наблюдаемой при любом хроническом заболевании, т. е. концентрации ТТГ и Т4св находятся в нижнем диапазоне нормы и обычно возвращаются к таковой с увеличением веса и восстановлением психологического статуса. Уровни тестостерона и пролактина находятся в нижнем диапазоне нормы.

При отсутствии признаков гиперандрогении измерение концентрации ФСГ, ЛГ, пролактина, ТТГ и Т4св, как правило, обеспечивает достаточную информацию для исключения

¹ Данное руководство было разработано с использованием системы оценки качества рекомендаций GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для определения силы рекомендаций (СР) и качества доказательств (КД). Сильные и слабые рекомендации обозначаются цифрами «1» и «2» соответственно. КД определяется в зависимости от уровня достоверности клинической информации: очень низкое, низкое, среднее и высокое.

Таблиця. Показатели гормональной панели при наиболее частых причинах ановуляции

Патологическое состояние	Лабораторные показатели											
	ЛГ (МЕ/л)	ФСГ (МЕ/л)	ЛГ/ФСГ	Е2 (пг/мл)	Прогестерон (нг/мл)	АМГ (нг/мл)	Пролактин (нг/мл)	ТТГ (мЕ/мл)	Т4 (мг/дл)	ДГЭА-С (мг/мл)	17-гидроксипрогестерон (нг/дл)	Тестостерон (нг/дл)
ФГА	< 10	< 10	1	< 50	< 1	> 1	Нижняя граница нормы	Нижняя граница нормы	Норма	Норма	Норма	Нижняя граница нормы
Недостаточность яичников (менопауза)	> 15	> 15	ФСГ > ЛГ	< 50	< 1	< 0,5	Норма или ↑	Норма или ↓	Норма	Норма	Норма	Нижняя граница нормы
СПКЯ	< 15	< 10	ЛГ > ФСГ	< 50	< 1	Норма или ↑	Верхняя граница нормы	Норма	Верхняя граница нормы	Норма	Норма	Верхняя граница нормы или незначительное ↑
Неклассическая форма ВГКН	< 15	< 10	ЛГ > ФСГ	< 50	≤ 1	Норма	Норма	Норма	Верхняя граница нормы	↑	Норма	↑
Гиперпролактинемия	< 10	< 10	ЛГ > ФСГ	< 50	< 1	Норма	↑	Норма	Норма или незначительное ↑	Норма	Норма	Норма

органических причин аменореи или нерегулярных МЦ, в т. ч. овариальной недостаточности, гиперпролактинемии и дисфункции ЩЖ (первичных).

Повышенные уровни ФСГ и ЛГ наряду с низкими уровнями Е2 (< 20 пг/мл) и прогестерона (< 1 нг/мл) свидетельствуют о снижении или отсутствии овариального резерва, соответствующего полной или надвигающейся недостаточности яичников. Напротив, высокие уровни ФСГ и ЛГ в сочетании с Е2 > 150 пг/мл и прогестероном < 2 нг/мл указывают на пик гонадотропинов в середине МЦ.

При ФГА уровни ЛГ и ФСГ часто находятся в пределах физиологической нормы, что дезориентирует клиницистов, поскольку при низкой концентрации Е2 соотношение ЛГ/ФСГ может быть повышено при наличии у пациентки СПКЯ. Очень низкие и часто не поддающиеся определению уровни ЛГ и ФСГ свидетельствуют об органической гипоталамической аменорее вследствие генетических мутаций, влияющих на онтогенез и функцию ГнРГ, а также обуславливающих центральные причины (например, опухоли гипофиза, гипоталамуса или других отделов головного мозга, а также инфильтративные поражения) (табл.). Оценки базальных уровней гормонов гипофиза обычно достаточно для установления гипопитуитаризма, и тесты со стимуляцией гипофиза часто не определяют причины его гипофункции.

Оценка функции ЩЖ и уровня пролактина важна для подростков и женщин с ФГА. Питание, сон, физические упражнения, коитус, стимуляция сосков, обследование молочных желез, лактация и многие медикаменты способствуют повышению уровня пролактина. Наличие у пациентки более выраженной гиперпролактинемии (уровень пролактина в сыворотке превышает 100 нг/мл) потребует дополнительного обследования, описание которого выходит за рамки данного руководства. При низком уровне ТТГ следует рассмотреть вопрос о диагностике тиреотоксикоза, особенно в случаях повышения концентрации Т4св. Аналогично, если ТТГ высокий, а Т4св низкий или находится в нижнем диапазоне нормы, клиницисты должны учитывать вероятность субклинического или явного гипотиреоза. И наоборот, нормальный или минимально повышенный уровень ТТГ в сочетании с низким Т4св может свидетельствовать о гипотиреозе центрального генеза.

При обследовании на гиперандрогению рекомендуется определить уровни общего или свободного тестостерона, а также концентрацию ДГЭА-С для исключения патологии надпочечников. Некоторые специалисты считают повышение уровня свободного тестостерона наиболее информативным показателем для диагностики СПКЯ. Однако определение абсолютного уровня, который является диагностическим критерием СПКЯ или других причин гиперандрогении, затруднительно; осведомленность врачей относительно возможностей лаборатории имеет первостепенное значение. Уровни адренальных андрогенов, как правило, выше у женщин с СПКЯ, имеющих нормальный вес по сравнению с таковыми с избыточным весом. Концентрация АМГ в сыворотке является показателем овариального резерва и может быть дополнительным полезным исследованием у женщин с СПКЯ. При ФГА уровень гонадотропинов ниже, чем ожидается при СПКЯ. Аналогично у пациенток с первичной недостаточностью яичников установление диагноза может быть отсрочено, поскольку гипоталамическая аменорея ослабляет секрецию гонадотропинов.

При наличии у женщины признаков вирилизации и/или значительного повышения уровня ДГЭА-С и/или тестостерона (свободного или общего), концентрация 17-гидроксипрогестерона в 8.00 утра может служить исходным показателем для диагностики неклассической формы ВГКН, хотя для подтверждения диагноза может потребоваться нагрузочная проба с высокой дозой адренотропного гормона (АКТГ). Повышение ДГЭА-С до уровня значительно выше нормы (свыше 600 мкг/дл) может свидетельствовать об опухоли надпочечников. У некоторых пациенток с низкодифференцированными опухолями надпочечников может наблюдаться более высокий уровень циркулирующего ДГЭА по сравнению с ДГЭА-С.

При подозрении на синдром Кушинга целесообразно провести исследование содержания свободного кортизола в суточной моче, концентрации кортизола

в слюне в ночное время или выполнить ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона. Если причиной ФГА является стресс, повышение уровня кортизола менее выражено, чем при синдроме Кушинга, а также сохранен циркадный ритм его секреции.

Редко вторичная надпочечниковая недостаточность проявляется в форме повышенной утомляемости и ановуляции, и для ее диагностики может потребоваться тест со стимуляцией АКТГ.

Аменорея или нерегулярные МЦ могут наблюдаться в клинической картине акромегалии, что сочетается с повышением уровня гормона роста, инсулиноподобного фактора роста и (иногда) концентрации пролактина.

Плохо контролируемый сахарный диабет также может быть причиной олигоменореи или аменореи из-за сниженной активности ГнРГ; диагноз устанавливается на основании повышенного уровня гликированного гемоглобина А1с.

2.5. После исключения беременности пациенткам с ФГА целесообразно провести прогестероновую пробу, чтобы вызвать кровотечение отмены (как показатель хронического воздействия эстрогена) и убедиться в отсутствии причин, препятствующих оттоку крови (СР 2; КД среднее).

2.6. Рекомендуется проведение МРТ головного мозга (с акцентом на область гипофиза и контрастом) подросткам и женщинам с предполагаемой ФГА в сочетании с:

- анамнезом тяжелой или постоянной головной боли;
- персистирующей рвотой (не самоиндуцированной);
- изменением зрения, жаждой или учащенным мочеиспусканием, не связанными с другими причинами;
- очаговыми неврологическими симптомами;
- клиническими признаками и/или результатами лабораторных исследований, которые свидетельствуют о дефиците или избытке гормонов гипофиза (СР 1; КД среднее).

2.7. Целесообразно определение исходной минеральной плотности костной ткани (МПКТ) посредством двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у подростков или женщин с аменореей в течение 6 и более месяцев. Данное обследование следует провести при первом обращении пациенток с анамнезом или подозрением на выраженную недостаточность питания, другие состояния, сопровождающиеся нарушением энергетического обмена, а также хрупкость костей (СР 2; КД среднее).

2.8. В случаях первичной аменореи рекомендуется обследование с целью выявления аномалий мюллера протока (врожденных или приобретенных). Диагностические опции включают физикальное обследование, провокационный тест с прогестинном, УЗИ органов брюшной полости и трансвагинальное и/или МРТ в зависимости от клинической ситуации и предпочтений женщины (СР 2; КД среднее).

2.9. Пациенткам с ФГА на фоне СПКЯ рекомендуется:

- определение исходной МПКТ посредством двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у подростков или женщин с аменореей в течение 6 и более месяцев. Данное обследование следует провести при первом обращении пациенток с анамнезом или подозрением на выраженную недостаточность питания, другие состояния, сопровождающиеся нарушением энергетического обмена, а также хрупкость костей (СР 2; КД среднее);

- клинический мониторинг гиперреактивности для лиц, получавших экзогенные гонадотропины по поводу бесплодия.

Таким образом, в диагностике и дифференциальной диагностике ФГА наиболее значимая роль принадлежит лабораторным методам обследования (сильные рекомендации), что подтверждено доказательными данными высокого уровня.

3. ЛЕЧЕНИЕ ФГА И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1. При наличии у пациентки ФГА и тяжелой брадикардии, гипотонии, нарушения кровообращения при ортостазе и/или дисбаланса электролитов рекомендуется рассмотреть целесообразность стационарного лечения (СР 1, КД среднее).

Доказательства

У подростков и молодых женщин с тяжелым дефицитом энергии (например, при расстройствах пищевого поведения) может в конечном итоге возникнуть гемодинамическая нестабильность, проявляющаяся гипотензией, брадикардией и нарушением кровообращения при ортостазе. Международные эксперты разработали рекомендации по определению критериев для госпитализации таких пациентов по медицинским показаниям. Оправдан тщательный мониторинг больных с очень низким весом, так как у них высока смертность, связанная с расстройствами пищевого поведения и особенно нервной анорексией.

3.2. У подростков и женщин с ФГА рекомендуется корректировать энергетический дисбаланс для улучшения функции ГГЯ оси; это часто требует изменения образа жизни. Способы улучшения баланса энергии включают увеличение потребления калорий и/или улучшение питания и/или снижение интенсивности физических нагрузок. Это часто требует набора массы тела (СР 1, КД среднее).

Замечания

Клиницистам зачастую следует направлять пациенток к диетологу, чтобы они смогли получить индивидуальные рекомендации относительно питания.

Доказательства

Хорошо известно, что низкая доступность энергии из-за снижения ее потребления и/или по причине высокоэнергетических упражнений приводит к нарушению ГГЯ оси, что проявляется в нарушениях менструальной функции, пульсаторного высвобождения ЛГ и изменениях уровней других гормонов. Доступная энергия – это энергия потребляемой пищи за вычетом энергозатрат на физическую активность, нормированная на массу тела без жира. Это понятие охватывает количество энергии, оставшееся для других функций организма после физической активности. Увеличение массы тела за счет усиленного питания и улучшение доступности энергии у пациенток с аменореей и нервной анорексией коррелирует с возобновлением менструаций. Повышение доступности энергии с помощью диеты или диеты совместно с модификацией физической активности у танцоров и спортсменов, страдающих ФГА, также улучшает менструальную функцию. Первая овуляция может произойти до возобновления первого МЦ, и сексуально активных молодых женщин необходимо информировать об этом факте.

В вопросе ФГА необходим мультидисциплинарный подход, т. к. данная патология полиэтиологична и часто сочетается в себе такие этиологические факторы как стресс, низкий вес, чрезмерную физическую активность и плохое питание. Этот подход должен включать оценку питания и консультирование пациентки (посредством сотрудничества с диетологом для оптимизации потребления калорий и витамина D, кальция и других нутриентов и элементов), а также психологическую поддержку для лечения стресса и улучшения изменения образа жизни (посредством работы с психотерапевтом, социальным работником, психологом или психиатром).

Существует мнение, что физиологическая адаптация к недостаточному потреблению калорий является этиологическим фактором метаболических изменений и последующей репродуктивной дисфункции. В организме возникают множественные физиологические изменения, которые обратимы. Их обратимость при увеличении массы тела или уменьшении интенсивности физических нагрузок может указывать на то, что последние являются ускоряющими факторами, однако точное увеличение веса, необходимое для возобновления функции ГГЯ оси, изучалось лишь в немногих исследованиях. Аменорея может сохраняться в течение некоторого времени после отмены ускоряющих факторов. В одном из исследований было показано, что увеличение веса, необходимое для восстановления менструаций, было на 2,0 кг выше веса, при котором они прекращались. Для возобновления менструации может потребоваться не менее 6–12 месяцев стабилизации веса. В некоторых случаях регулярные менструации никогда не смогут возобновиться после стабилизации веса, что подчеркивает важность в этиологии психологических факторов и стресса. Углубленные исследования в области питания женщин с ФГА предположили роль нарушения питания или начинающегося расстройства пищевого поведения.

3.3. Подросткам и женщинам с ФГА необходимо предложить психологическую поддержку, такую как когнитивная поведенческая терапия (СР 2, КД низкое).

Доказательства

Установлено, что женщины с ФГА проявляют больше дисфункциональных взглядов, имеют большие трудности в борьбе с ежедневными стрессами и тенденцию к большей межличностной зависимости, чем женщины с нормальной менструацией. Они также чаще имеют в анамнезе психические расстройства и первичные расстройства настроения, нежели женщины с нормальной менструацией. В одном исследовании 16 женщин с ФГА (с нормальной массой тела и отсутствием психиатрических расстройств, нарушений пищевого поведения или чрезмерной физической активности) были рандомизированы следующим образом: 8 пациенток на когнитивную поведенческую терапию, и 8 – на наблюдение в течение 20 недель. Большая часть пациенток группы, проходившей терапию (6 из 8), достигла восстановления овуляции по сравнению с только 1 женщиной из 8 в группе наблюдения. Группа когнитивной поведенческой терапии также показала улучшение при приеме кортизола, лептина и тиреостимулирующего гормона. Когнитивная поведенческая терапия не только восстанавливает

функцию яичников, но также влияет на метаболизм. Долгосрочное воздействие данной терапии на острые и хронические последствия для здоровья пациенток с ФГА еще предстоит выявить. Однако в большинстве исследований, которые изучали применение когнитивной поведенческой терапии в отношении психосоматических состояний, выраженность эффекта накапливалась со временем, поскольку пациенты интегрировали полученный опыт в повседневную жизнь. Влияние других форм психотерапии, включая диалектическую поведенческую терапию и семейное лечение (среди прочих), не были хорошо описаны у лиц с ФГА и, следовательно, подлежат изучению.

3.4. Мы выступаем против применения оральных контрацептивов (ОК) с единственной целью восстановить менструацию или улучшить МПКТ у пациенток с ФГА (СР 2, КД низкое).

3.5. Пациенток с ФГА, использующих ОК с целью контрацепции, надлежит информировать о том, что ОК могут маскировать возвращение спонтанных менструаций, и что потеря костной массы может продолжаться, особенно если женщина сохраняет дефицит энергии (СР 2, КД низкое).

Доказательства

ОК представляют собой таблетки для ежедневного приема, содержащие прогестин и различные дозы и типы эстрогена (обычно этинилэстрадиол). Пациентки используют ОК, чтобы предотвратить беременность, а также с целью лечения дисменореи, меноррагии, гиперандрогенизма и угрей. Лечение с помощью ОК не предназначено для возобновления нормальных менструаций с нормальными эндогенными гормональными колебаниями, поскольку препараты ОК модулируют уровни эндогенных гормонов и подавляют функцию яичников даже у женщин, у которых ранее был нормальный МЦ. Клиницисты часто назначают ОК для женщин и подростков с ФГА, но большинство исследований показали, что они не имеют никакого преимущества в плане влияния на МПКТ. Несколько исследований показали отсутствие защитного эффекта ОК на костную ткань.

Эндокринологическое общество недавно выполнило систематический обзор исследований, в которых оценивалось влияние пероральной гормональной терапии на МПКТ при ФГА. Обзор включал 9 исследований (6 с контрольной группой и 3 одногруппных), в которых сообщалось о среднем изменении уровня МПКТ (но не Z- и T-показателях или частоте переломов). В объединенном анализе полученных данных МПКТ поясничного отдела, шейки бедренной кости, вертлужной области, треугольника Уорда общая МПКТ продемонстрировала клинически незначительные изменения в среднем за 12 месяцев. Отсутствие явной пользы, вероятно, связано с сохранением нейроэндокринных сопутствующих состояний, включая гиперкортизолизм и снижение уровня гормонов ЩЖ. Полученные результаты согласуются с мнением, что ФГА – это больше, чем изолированное нарушение оси ГГЯ. Нет никаких опубликованных проспективных исследований о риске переломов в результате приема ОК при ФГА.

3.6. Мы предлагаем краткосрочно использовать трансдермальную терапию E2 с циклическим пероральным прогестином (не ОК или этинилэстрадиол) у подростков и

женщин, у которых не восстановились менструации после разумного изменения пищевого и психологического поведения и/или изменения интенсивности физической нагрузки (СР 2, КД очень низкое).

Доказательства

В одном исследовании изучалась комбинированная терапия трансдермальным эстрогеном и пероральным прогестероном у подростков с нервной анорексией. В исследование было рандомизировано 96 девочек-подростков с костным возрастом 15 лет и старше в группу приема 100 мкг 17β-E2 трансдермально с циклическим прогестероном перорально (медроксипрогестерон 2,5 мг ежедневно в течение 10 дней в месяц) и группу плацебо-пластыря и циклических таблеток плацебо в течение 18 месяцев. Через 6, 12 и 18 месяцев наблюдалось значительное увеличение поясничной МПКТ в группах лечения по сравнению с плацебо, такое значение было сходным в группе контроля (лица с нормальной массой тела). Наблюдались также значительные улучшения МПКТ бедра через 18 месяцев в группе лечения в сравнении с плацебо. В этом же исследовании титровали постепенно увеличивающуюся дозу орального этинилэстрадиола, начиная с низкой дозы, принимаемого в течение 18 месяцев девочками с костным возрастом менее 15 лет (3,75 мкг ежедневно от 0 до 6 месяцев, 7,5 мкг с 6 до 12 месяцев и 11,25 мкг с 12 до 18 месяцев), чтобы имитировать пубертатное повышение уровня эстрогена (в сравнении с плацебо). Трансдермальный эстроген, вероятно, оказывает более положительное влияние на МПКТ, чем ОК, потому что он не влияет на секрецию инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I) – костно-трофического гормона, который понижает регуляцию ОК. Напротив, двухлетнее исследование с участием танцоров балета не показало влияния на МПКТ ежедневного приема перорального эстрогена (конъюгированный эстроген 0,625 мг) плюс медроксипрогестерона ацетата (10 мг в течение 10 дней в месяц) против плацебо. В другом исследовании изучалась комбинированная антирезорбтивная/анаболическая терапия (50 мг дегидроэпиандростерона плюс оральный этинилэстрадиол 20 мкг / левоноргестрел 100 мкг) у старших подростков и молодых женщин с нарушениями питания. В исследовании сообщалось, что потеря костной массы приостанавливалась в бедренной кости, позвоночнике и по всему организму в группе лечения, тогда как у пациентов, рандомизированных на прием плацебо, в течение 18 месяцев наблюдались прогрессирующие потери костной ткани скелета. Ни одно из этих исследований не оценивало влияние терапии на переломы. Оптимальный тип эстрогена и оптимальная заместительная доза эстрогена для костной и других тканей нуждаются в дальнейшем изучении.

Замечания

Врач может рассмотреть заместительную терапию эстрогеном, если разумные попытки изменить пищевое, психологическое поведение и физическую активность не приводят к восстановлению менструации. Исходы для костной ткани могут быть изменены даже после 6–12 месяцев аменореи, и поэтому клиницисты могут применять краткосрочную заместительную гормональную терапию после 6–12 месяцев изменения пищевого, психологического поведения и физической активности у пациенток с низкой МПКТ и/или при установленной хрупкости костей. Следует

отметить, что здоровье костной ткани не может быть защищено заместительной терапией E2, если сохраняется дефицит нутриентов/энергии.

3.7. Мы предлагаем отказаться от использования бисфосфонатов, деносумаба, тестостерона и лептина для улучшения МПКТ у подростков и женщин с ФГА (СР 2, КД низкое).

Доказательства

Систематический обзор, проведенный Эндокринологическим обществом, не выявил опубликованных исследований, которые изучали использование бисфосфонатов для предотвращения потери костной массы у пациенток с ФГА. Четыре исследования изучали их использование у женщин в пременопаузе с нервной анорексией и ассоциированной аменореей. В исследованиях сообщалось об увеличении МПКТ как у подростков, так и у взрослых (до 4,9% в поясничном отделе позвоночника через 9 месяцев у взрослых и в шейке бедренной кости (но не в позвоночнике) у подростков). Однако эти исследования были небольшими, использовали различные формы бисфосфоната и протоколы лечения, и ни одно из них не изучало его эффективность и безопасность у пациенток с ФГА (вне расстройства пищевого поведения).

Важно отметить, что бисфосфонаты встраиваются в костную ткань и сохраняются в течение многих лет в скелете человека. Риски для плодов матерей, получающих бисфосфонаты, были смоделированы и продемонстрированы на животных. Таким образом, существуют опасения, что применение бисфосфонатов даже перед беременностью может вызвать мобилизацию препарата из скелета матери во время беременности и его трансплацентарное проникновение, что может обусловить потенциальную тератогенность для плода. Обзор доступных опубликованных случаев воздействия бисфосфонатов на организм человека до беременности или во время нее (51 случай) не выявил возникновения какой-либо патологии скелета или других аномалий плода. Тем не менее, необходимо тщательно сбалансировать теоретические риски с потенциальными преимуществами лечения.

Деносуаб – это человеческое моноклональное антитело, действие которого направлено против лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В, что ограничивает резорбцию кости путем подавления созревания остеокластов. Он не был протестирован у женщин в пременопаузе. Однако непреднамеренное воздействие деносумаба на плод представляет собой теоретический риск для принимающих его женщин репродуктивного возраста, поскольку исследование приматов выявило, что данный препарат обладает трансплацентарным проникновением и потенциальной тератогенностью. У постменопаузальных женщин с остеопорозом использование деносумаба привело к снижению риска переломов и увеличению МПКТ по сравнению с плацебо. Однако необходимы исследования с участием женщин в пременопаузе, особенно у пациенток с ФГА.

В небольшом исследовании женщин с ФГА и/или малым весом применяли подкожный рекомбинантный лептин человека (n = 8) в сравнении с отсутствием лечения (n = 6) в течение 2–3 месяцев. У всех пациенток был стабильный вес (в пределах 15% идеальной массы тела в течение 6 месяцев

и более перед включением в исследование). У пациенток, получавших лечение, наблюдалось повышение уровня ЛГ через 2 недели и улучшение развития фолликулов, увеличение объема яичников и повышение уровня Е2 к третьему месяцу терапии. У 3 пациенток наблюдался овуляторный МЦ, а у 2 – преовуляторное развитие фолликулов и прекращение кровотечения во время лечения. Рекombинантный лептин значительно повышал уровни свободного трийодтиронина, Т4св, IGF-I, IGF-связывающего белка-3, костной щелочной фосфатазы и остеокальцина, но не увеличивал уровни кортизола, кортикотропина и N-концевых телопептидов мочи. К сожалению, в исследовании сообщается о субъективном снижении аппетита и значительном уменьшении массы тела и веса участниц группы лечения, что ставит под сомнение использование лептина у таких пациенток. Контрольная группа не показала значительных изменений секреции ЛГ, массы тела, овуляторных показателей и уровней других гормонов.

Наблюдательное исследование женщин с ФГА, обусловленной избыточной физической нагрузкой, показало, что 7 из 10 женщин выздоравливали после 9-месячного лечения метрелептином (синтетический аналог лептина) по сравнению с 2 из 9 женщин, которые получали плацебо. Исследователи отметили потерю веса и снижение объема жира в организме и внесли соответствующие коррективы в дозировку метрелептина, однако несмотря на это у получавших его женщин происходило снижение массы тела. В исследовании не было выявлено различий в МПКТ между группами лечения, хотя в группе приема препарата увеличивалось содержание минеральных веществ в костной ткани. В расширенном исследовании после 3-месячного периода без терапии 6 испытуемых предпочли продолжить лечение метрелептином еще на 12 месяцев. Метрелептин значительно повышал МПКТ и содержание минеральных веществ в поясничном отделе позвоночника (соответственно с 2,2% до 10,8% и с 1,4% до 6,5% по сравнению с исходным уровнем) у 4 испытуемых, которые завершили весь двухлетний курс лечения. Изменения гормональных и метаболических параметров и костных маркеров были умеренными в течение первого года лечения, но в течение второго года метрелептин еще больше повышал уровень IGF-I и снижал концентрацию кортизола и маркеров резорбции костной ткани (С-терминальные телопептиды в сыворотке крови). Однако по причине небольшого количества таких исследований и серьезного побочного эффекта препарата, заключающегося в потере веса, нужно провести больше исследований, прежде чем рекомендовать метрелептин в качестве лечения ФГА.

3.8. В редких случаях ФГА у взрослых краткосрочное применение рекомбинантного паратиреоидного гормона 1-34 (рПТГ) является способом лечения отсроченных переломов и очень низкой МПКТ (СР 2, КД очень низкое).

Доказательства

Небольшие исследования по применению паратиреоидного гормона у пременопаузальных женщин с идиопатическим остеопорозом и женщин в пременопаузе с нервной анорексией сообщают о краткосрочных улучшениях показателя МПКТ, но долгосрочные наблюдения не проводились. В рандомизированном контролируемом исследова-

нии взрослых с нервной анорексией, рандомизированных на прием рПТГ или плацебо в течение 6 месяцев, МПКТ позвоночника значительно увеличилась на фоне терипаратида (задне-передний отдел позвоночника $6,0\% \pm 1,4\%$, боковой отдел позвоночника $10,5 \pm 2,5\%$) по сравнению с плацебо (задне-передний отдел позвоночника $0,2\% \pm 0,7\%$, боковой отдел позвоночника $-0,6\% \pm 1,0\%$, $p < 0,01$).

Недавний систематический обзор роли рПТГ в заживлении переломов включал 16 случаев заболевания/серии случаев; 2 рандомизированных перспективных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования и 1 ретроспективный анализ подгруппы. Хотя были отмечены различия в типе переломов, времени с момента перелома до начала применения рПТГ, возрасте пациентов, продолжительности лечения и другие отличия, этот обзор заключает, что для повышения эффективности лечения переломов у отдельных пациентов определенную роль может играть рПТГ. Опубликованные исследования о влиянии лечения с применением рПТГ на снижение риска переломов у женщин в пременопаузе отсутствуют. Существуют опасения относительно неизвестных свойств терипаратида: увеличения частоты остеосаркомы у крыс (на крыс было оказано в 3–60 раз большее системное воздействие, чем на людей, которые принимают обычно 20 мкг препарата в сутки в течение до 2 лет). Случаев остеосаркомы у людей вследствие терапии терипаратидом зарегистрировано не было. Тем не менее, необходимо больше исследований по данному вопросу с участием больных ФГА.

3.9. У женщин с ФГА, желающих забеременеть, после полного обследования фертильности рекомендуется:

- пульсирующий режим применения ГнРГ в качестве первой линии терапии, затем терапия гонадотропином и индукция овуляции в период неприменения ГнРГ (СР 2, КД очень низкое);
- осторожное использование терапии гонадотропином (СР 2, КД очень низкое);
- попытаться провести лечение цитратом кломифена для индукции овуляции, если у женщины достаточный эндогенный уровень эстрогена (СР 2, КД очень низкое);
- не применять киспептин и лептин в лечении бесплодия (СР 2, КД очень низкое);
- учитывая, что существует только одно небольшое исследование, подтверждающее эффективность и минимальный потенциальный вред когнитивной поведенческой терапии, можно рассмотреть целесообразность ее применения у желающих забеременеть женщин с ФГА, поскольку такое лечение может восстановить овуляторные циклы и фертильность без необходимости медицинского вмешательства (СР 2, КД низкое).

Доказательства

У большинства женщин с ФГА экзогенный ГнРГ или экзогенный гонадотропин, вероятно, были бы эффективны в индуцировании овуляции и беременности. Поскольку ГнРГ позволяет сохранить механизмы гипофизарно-яичниковой обратной связи, пульсирующий режим применения ГнРГ широко используется как идеальное лечение ФГА, что приводит к более физиологическим овуляторным МЦ с развитием одного фолликула и к минимальному повышению риска

многоплодной беременности, если таковой вообще имеется. Тем не менее, в США ГнРГ в настоящее время недоступен.

Крупные исследования по изучению случаев свидетельствуют в пользу применения ГнРГ. Leyendecker и др. использовали пульсирующий режим лечения ГнРГ в 359 циклах у 73 пациенток и сообщали о частоте беременности, равной 29% за цикл у женщин без каких-либо других факторов бесплодия. Filicori и соавторы сообщили об итогах 600 циклов пульсирующего режима применения ГнРГ у женщин, приблизительно половина из которых имели гипогонадотропизм. Общая частота овуляции в результате составила 75% и была самой высокой в подгруппах женщин с первичной гипогонадотропной аменореей. Частота зачатия в течение цикла составляла 23% в овуляторных циклах. Только 3,8% этих циклов привели к многоплодной беременности.

Martin и др. сравнивали пульсирующий режим применения ГнРГ (41 женщина, 118 циклов) с гонадотропинами (30 женщин, 111 циклов). Хотя это было не рандомизированное исследование, кумулятивная частота зачатия после шести циклов лечения ГнРГ составила 96% по сравнению с 72% при использовании экзогенного гонадотропина. В исследовании наблюдалось созревание трех и более фолликулов в 16,6% циклах лечения гонадотропином против 5,4% циклов применения ГнРГ, а многоплодная беременность – в 14,8% циклах лечения гонадотропином по сравнению с 8,3% циклами использования ГнРГ, что не было статистически значимым. В качестве препарата гонадотропина исследователи использовали человеческий менопаузальный гонадотропин, который содержит активные ФСГ и ЛГ. Женщины с ФГА могут нуждаться как в активном ЛГ, так и в активном ФСГ для оптимального ответа на прием гонадотропина. Schoot и др. обнаружили неадекватные ответы E2 у 7 женщин, получавших рекомбинантный ФСГ без активного ЛГ, которые перенесли гипофизэктомия либо имели изолированный дефицит гонадотропина или синдром Каллмана. Исследователи предположили, что активный ЛГ необходим для пациенток без эндогенного ЛГ. В целом лечение ГнРГ женщин с ФГА было безопасным.

Рандомизированные клинические испытания, которые изучали бы использование кломифена цитрата в лечении бесплодия у женщин с ФГА, отсутствуют. В большинстве случаев его применение не одобряется, поскольку мы не ожидаем, что женщины с ФГА смогут успешно ответить на отрицательную обратную эстрогенную связь. Результаты одного исследования (8 женщин с ФГА) позволяют предположить, что протокол пролонгированного применения кломифена может быть более эффективным, чем 5-дневный режим, который обычно используется в клинической практике. Djurovic и др. сообщили, что 10-дневный курс кломифена цитрата индуцировал менструации у 9 из 17 женщин, которые восстановили нормальный вес тела, но не менструальную функцию после диагноза нервной анорексии. У всех 17 пациенток были значительно повышены уровни ЛГ и E2. Клиницисты индуцировали овуляцию у женщин с СПКЯ путем применения ингибитора ароматазы летрозолола, но исследованиями не проверялась его эффективность у лиц с ФГА или одновременным наличием ФГА и СПКЯ.

Исследователи изучили кисспептин в качестве возможного способа восстановления пульсаторного синтеза ЛГ и функции гонад у женщин с ФГА. Jayasena и соавторы применяли постоянную инфузию кисспептина-54 в течение 10 часов в разных дозах у пяти женщин с ФГА, что привело к увеличению пульсаторной секреции ЛГ у всех женщин без признаков десенсибилизации. Этот режим может оказаться более эффективным, чем ранее изученные подкожные инъекции данного препарата 2 раза в день дважды в неделю. По лечебному применению кисспептина, который еще не доступен в клинической практике, необходимо больше исследований.

Как обсуждалось ранее, одно небольшое 20-недельное исследование женщин с нормальной массой тела и ФГА, рандомизированных на когнитивную поведенческую терапию по сравнению с ее отсутствием, показало, что данная терапия не только приводит к восстановлению овуляции, но также улучшает метаболическую функцию. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять долгосрочное действие этой терапии на показатели здоровья у подростков и женщин с ФГА.

3.10. Врачи должны индуцировать овуляцию только у женщин с ФГА, у которых МПКТ составляет как минимум 18,5 кг/м², и только после попыток нормализации энергетического баланса из-за повышенного риска потери плода, рождения детей с малым весом для гестационного возраста, преждевременных родов и кесарева сечения из-за очень малого веса (СР 2, КД низкое).

Доказательства

Показатель МПКТ 18,5 кг/м² – это весовой порог, при котором масса взрослой женщины считается очень низкой и, возможно, она недоедает. Поэтому мы также рассматриваем этот вес как минимальный порог, который женщина должна оптимизировать для увеличения шансов на беременность, и чем он будет выше, тем лучше. Имеются данные, свидетельствующие о том, что чрезвычайно низкий уровень МПКТ связан с более высоким риском неблагоприятных исходов беременности. Исследование типа случай-контроль показало, что МПКТ менее 20 кг/м² связана с четырехкратной более высокой вероятностью преждевременных родов (относительный риск 3,96, 95% доверительный интервал 2,61–7,09) после корректировки на другие известные факторы. Недостаточное питание также связано с более низким весом ребенка при рождении (3233 г по сравнению с 3516 г в группе контроля). Ограниченные данные указывают на потерю плода как на возможное последствие ФГА, особенно у пациенток с нарушениями питания. Поскольку индукция овуляции часто бывает успешной, то эти осложнения вполне могут возникнуть. Женщины с нервной анорексией также подвержены риску преждевременных родов и родов путем кесарева сечения. Поэтому необходимо ограничить использование индукции овуляции у женщин с удовлетворительной массой тела.

Полная версия руководства со списком использованных источников находится по адресу: <http://endosuem.org/uy/wp-content/uploads/2017/04/Amenorrea-hipotalamica.-Endocrine-Society-2017.pdf>

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА, 2017

Catherine M. Gordon, медицинский центр детской больницы г. Цинциннати, штат Огайо, США

Kathryn E. Ackerman, Бостонская детская больница, Массачусетская больница общего профиля, г. Бостон, штат Массачусетс, США

Sarah L. Berga, школа медицины им. Уэйка Фореста, г. Уинстон-Сейлем, штат Северная Каролина, США

и другие авторы

Ко-спонсорские ассоциации: Американское общество репродуктивной медицины, Европейское общество эндокринологии, Педиатрическое эндокринологическое общество. Это руководство было профинансировано Эндокринологическим обществом.

Цель: сформулировать клинические практические рекомендации по диагностике и лечению функциональной гипоталамической аменореи.

Участники: в число участников входит рабочая группа Эндокринологического общества, состоящая из восьми экспертов, методиста и медицинского редактора.

Доказательства: это основанное на доказательных данных руководство было разработано с использованием системы оценки качества рекомендаций GRADE для описания силы рекомендаций и качества доказательств. Рабочая группа выполнила два систематических обзора и использовала наилучшие имеющиеся данные из других опубликованных систематических обзоров и отдельных исследований.

Процесс консенсуса: консенсус был достигнут в результате одного совещания рабочей группы, проведения нескольких конференц-звонков и электронной переписки. Комитеты и члены Эндокринологического общества и коспонсорские организации рассмотрели и прокомментировали предварительные проекты этого руководства.

Выводы: функциональная гипоталамическая аменорея – это форма хронической ановуляции, обусловленной не какой-либо органической патологией, а часто связанной со стрессом, потерей веса, изнурительными тренировками или их комбинацией. Термин «функциональная» означает, что коррекция или улучшение причинно-поведенческих факторов восстанавливает овуляторную функцию яичников. Поскольку функциональная гипоталамическая аменорея является диагнозом исключения, ее диагностика должна включать оценку системных и эндокринологических причин. Необходим междисциплинарный подход к лечению функциональной гипоталамической аменореи, включая медикаментозную терапию, изменение питания и психологическую поддержку. Медицинские осложнения включают, среди прочего, потерю костной массы и бесплодие, а соответствующие методы лечения находятся на стадии обсуждения и исследования.

В рамках первоначального эндокринологического обследования пациенток с функциональной гипоталамической аменореей рекомендуется проведение следующих лабораторных анализов: концентрация в сыворотке тиреотропного гормона, свободного тироксина, пролактина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, эстрадиола, антимюллерова гормона.

Ключевые слова: функциональная гипоталамическая аменорея, Эндокринологическое общество, клиническое практическое руководство.

ФУНКЦІОНАЛЬНА ГІПОТАЛАМІЧНА АМЕНОРЕЯ: КЛІНІЧНЕ ПРАКТИЧНЕ КЕРІВНИЦТВО ЕНДОКРИНОЛОГІЧНОГО ТОВАРИСТВА, 2017

Catherine M. Gordon, медичний центр дитячої лікарні м. Цинциннаті, штат Огайо, США

Kathryn E. Ackerman, Бостонська дитяча лікарня, Массачусетська лікарня загального профілю, м. Бостон, штат Массачусетс, США

Sarah L. Berga, школа медицини ім. Вейка Фореста, м. Вінстон-Сейлем, штат Північна Кароліна, США

та інші автори

Ко-спонсорські асоціації: Американське товариство репродуктивної медицини, Європейське товариство ендокринології, Педіатричне ендокринологічне товариство. Це керівництво було профінансовано Ендокринологічним товариством.

Мета: сформулювати клінічні практичні рекомендації з діагностики та лікування функціональної гіпоталамічної аменореї.

Учасники: в число учасників входить робоча група Ендокринологічного товариства, яка складається з восьми експертів, методиста та медичного редактора.

Докази: це засноване на доказових даних керівництво було розроблено з використанням системи оцінки якості рекомендацій GRADE для опису сили рекомендацій і якості доказів. Робоча група виконала два систематичних огляди і використовувала найкращі наявні дані з інших опублікованих систематичних оглядів і окремих досліджень.

Процес консенсусу: консенсус був досягнутий в результаті однієї наради робочої групи, проведення декількох конференц-дзвінків і електронного листування. Комітети та члени Ендокринологічного товариства і коспонсорські організації розглянули та прокоментували попередні проекти цього керівництва.

Висновки: функціональна гіпоталамічна аменорея – це форма хронічної ановуляції, зумовленої не якою-небудь органічною патологією, а часто пов'язаною зі стресом, втратою ваги, виснажливими тренуваннями або їхньою комбінацією. Термін «функціональна» означає, що корекція або поліпшення причинно-поведінкових факторів відновлює овуляторну функцію яєчників. Оскільки функціональна гіпоталамічна аменорея є діагнозом виключення, її діагностика повинна включати оцінку системних і ендокринологічних причин. Необхідний міждисциплінарний підхід до лікування функціональної гіпоталамічної аменореї, включаючи медикаментозну терапію, зміну харчування і психологічну підтримку. Медичні ускладнення включають, серед іншого, втрату кісткової маси і безпліддя, а відповідні методи лікування знаходяться на стадії обговорення і дослідження.

В межах первинного ендокринологічного обстеження пацієнток із функціональною гіпоталамічною аменореєю рекомендується проведення наступних лабораторних аналізів: концентрація в сироватці тиреотропного гормону, вільного тироксину, пролактину, лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів, естрадіолу, антимюллерового гормону.

Ключові слова: функціональна гіпоталамічна аменорея, Ендокринологічне товариство, клінічне практичне керівництво.

FUNCTIONAL HYPOTHALAMIC AMENORRHEA: AN ENDOCRINE SOCIETY CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2017

Catherine M. Gordon, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Kathryn E. Ackerman, Boston Children's Hospital, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Sarah L. Berga, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina

and other authors

Cosponsoring Associations: The American Society for Reproductive Medicine, the European Society of Endocrinology, and the Pediatric Endocrine Society. This guideline was funded by the Endocrine Society.

Objective: To formulate clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of functional hypothalamic amenorrhea (FHA).

Participants: The participants include an Endocrine Society–appointed task force of eight experts, a methodologist, and a medical writer.

Evidence: This evidence-based guideline was developed using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation approach to describe the strength of recommendations and the quality of evidence. The task force commissioned two systematic reviews and used the best available evidence from other published systematic reviews and individual studies.

Consensus Process: One group meeting, several conference calls, and e-mail communications enabled consensus. Endocrine Society committees and members and cosponsoring organizations reviewed and commented on preliminary drafts of this guideline.

Conclusions: FHA is a form of chronic anovulation, not due to identifiable organic causes, but often associated with stress, weight loss, excessive exercise, or a combination thereof. The term "functional" implies that correction or amelioration of causal behavioral factors will restore ovulatory ovarian function. Investigations should include assessment of systemic and endocrinologic etiologies, as FHA is a diagnosis of exclusion. A multidisciplinary treatment approach is necessary, including medical, dietary, and mental health support. Medical complications include, among others, bone loss and infertility, and appropriate therapies are under debate and investigation.

As part of an initial endocrine evaluation for patients with FHA, we recommend obtaining the following laboratory tests: serum thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol, and antiMullerian hormone.

Keywords: functional hypothalamic amenorrhea, Endocrine Society, clinical practice guideline.