

# Дифференциальная диагностика различных форм функциональной гипоталамической аменореи

Д.В. Гусев<sup>✉</sup>, С.Ю. Кузнецов, Т.Ю. Иванец, Г.Е. Чернуха

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>doctor.dgusev@gmail.com

## Аннотация

**Цель.** Разработка дифференциально-диагностических критериев функциональной гипоталамической аменореи (ФГА), возникающей на фоне стресса и энергетического дефицита, на основе сравнительного анализа клинико-лабораторных данных и результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

**Материалы и методы.** Проведены клинико-лабораторные обследования 56 пациенток с ФГА, связанной со стрессовыми событиями (1-я группа), и 64 пациенток с ФГА на фоне расстройств пищевого поведения (2-я группа), включающее оценку содержания жировой ткани, определение уровня лептина, индекса жировой ткани и дифференциального индекса.

**Результаты.** Пациентки 2-й группы отличались более выраженным дефицитом содержания жировой ткани и уровня лептина в сравнении с больными 1-й группы. Наиболее информативным показателем в дифференциальной диагностике различных форм ФГА оказался дифференциальный индекс [AUC=0,907 (0,84–0,97)], его пороговое значение составило 21,4, наименее информативным – индекс массы тела [AUC=0,78 (0,71–0,87)].

**Заключение.** Дифференциальный индекс можно рассматривать как информативный дифференциально-диагностический критерий различных форм ФГА.

**Ключевые слова:** энергетический баланс, аменорея, лептин, жировая ткань, функциональная гипоталамическая аменорея.

**Для цитирования:** Гусев Д.В., Кузнецов С.Ю., Иванец Т.Ю., Чернуха Г.Е. Дифференциальная диагностика различных форм функциональной гипоталамической аменореи. Гинекология. 2019; 21 (4): 14–18. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190525

Original Article

## Differential diagnosis of various forms of functional hypothalamic amenorrhea

Dmitry V. Gusev<sup>✉</sup>, Sergey Yu. Kuznetsov, Tatyana Yu. Ivanets, Galina E. Chernukha

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>doctor.dgusev@gmail.com

## Abstract

**Aim.** To investigate the usefulness of differential diagnostic criteria of functional hypothalamic amenorrhea (FHA) related to energy deficiency and stress.

**Materials and methods.** There were provided clinical and laboratory examination of 56 patients with FHA associated with stressful events (group 1) and 64 patients with FHA on the background of eating disorders (group 2), including assessment of adipose tissue, determination of leptin level, adipose tissue index and differential index.

**Results.** Patients of group 2 were distinguished by a more significant deficiency of body mass index, total body fat, and leptin levels in comparison with patients of group 1. The differential index [AUC=0.907 (0.84–0.97)] turned out to be the most informative indicator in the differential diagnosis of various forms of FHA, its threshold value was 21.4, the least informative – body mass index [AUC=0.78 (0.71–0.87)].

**Conclusion.** The differential index can be considered as an informative differential diagnostic criterion for various forms of FHA.

**Key words:** energy balance, amenorrhea, leptin, body fat, functional hypothalamic amenorrhea.

**For citation:** Gusev D.V., Kuznetsov S.Yu., Ivanets T.Yu., Chernukha G.E. Differential diagnosis of various forms of functional hypothalamic amenorrhea. Gynecology. 2019; 21 (4): 14–18. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190525

## Введение

Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) – это обратимое патологическое состояние, связанное с нарушением нейромедиаторных сигнальных путей и дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, возникающей на фоне психических стрессов или хронического энергетического дефицита [1, 2]. В настоящее время рассматриваются две основные формы ФГА: аменорея на фоне острого или хронического стресса и аменорея, вызванная энергетическим дефицитом, наиболее часто возникающим в результате расстройств пищевого поведения. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и селективных норадренергических нейронных сетей головного мозга, ассоциированная с усилением секреции кортиколиберина и аденокортикотропного гормона, рассматривается в качестве одного из ведущих звеньев медиаторного ответа на стресс [3, 4]. Результатом этой активации является подавление экспрессии кисспептина в KND-нейронах аркуатного ядра гипоталамуса с последующим угнетением секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропинов, преимущественно лютеинизирующего гормона (ЛГ) [5].

Другим механизмом угнетения репродуктивной системы может быть состояние энергетического дефицита, возникающее в результате снижения уровня гормона жировой ткани – лептина. Это также приводит к подавлению активности кисспептинергической системы за счет снижения

экспрессии гена KISS и запуска патофизиологического каскада развития ФГА.

Согласно данным зарубежных исследований, введение рекомбинантного лептина улучшает функцию яичников и щитовидной железы без изменения уровня кортизола [6]. Уровень лептина отражает не только энергию, накопленную в жировой ткани, но и резкие изменения в потреблении калорий, в связи с этим он может быть информативным показателем для диагностики ограничительных типов расстройств приема пищи [7].

В развитии ФГА могут играть роль и другие эндокринные нарушения, в частности снижение продукции трийодтиронина ( $T_3$ ) на фоне нормального уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [4]. Полагают, что одним из механизмов нарушения обратной связи тиреоидной оси является повышенная продукция глюкокортикоидов, подавляющие активность периферической  $5'$ -деюдиназы [8].

В диагностике ФГА, возникающей на фоне стресса или расстройств пищевого поведения, данные анамнеза не всегда объективны, как и ответы пациенток на психологические тесты. В связи с этим дифференциальная диагностика этих форм ФГА представляет значительные сложности. Вместе с тем выявление ведущего патогенетического фактора развития ФГА представляется важным с терапевтической точки зрения, поскольку определяет персонализированный подход к выбору лечебных мероприятий. Более

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациенток с различными формами ФГА

Параметр	1-я группа (n=56)	2-я группа (n=64)	p
Возраст, лет	26,2±5,73	25,1±5,14	0,131
Масса тела, кг	57,53±8,3	50,6±4,11	<0,001*
Рост, см	165,51±5,56	166,77±6,20	0,412
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,65±3,59	18,01±1,54	<0,001*
Возраст нарушения менструального цикла, лет	25,29±6,45	19,54±7,55	0,023*
Длительность аменореи, годы	3,84±2,61	3,05±1,82	0,431
Исходная масса тела, кг	59,62±6,76	59,59±8,89	0,866
Минимальная масса тела, кг	51,79±5,44	48,49±6,11	0,024*
Время снижения массы тела, мес	10,41±7,21	10,01±6,87	0,544
Скорость потери массы тела, кг/мес	2,14±1,97	2,57±1,64	0,313
Скорость потери массы тела, %/мес	3,6±3,29	4,27±3,5	0,323
Процент потерянной массы тела, %	11,88±5,44	17,07±8,9	0,002*
Fat Mass, кг	17,57±5,0	15,27±6,9	<0,001*
Total Body Fat, %	31,189±5,49	21,16±5,97	<0,001*
A/G (Android Fat/Gynoid Fat)	0,77±0,18	0,56±0,14	<0,001*
Trunk/Total Fat	0,46±0,03	0,41±0,03	<0,001*
Legs/Total Fat	0,41±0,3	0,44±0,4	0,007*
Arms+Legs/Total Fat	1,07±0,13	1,3±0,21	0,001*
Индекс жировой ткани	11,58±3,21	7,66±2,2	<0,001*

Здесь и далее в табл. 2. \*Статистически значимый результат.

того, для выявления ведущего фактора формирования ФГА необходима высокоспециализированная психиатрическая оценка, которая не всегда возможна в рутинной клинической практике. Поэтому разработка объективных методов дифференциальной диагностики ФГА на фоне стресса и энергетического дефицита представляется актуальной задачей. Учитывая, что хронический энергетический дефицит может приводить к снижению содержания жировой ткани, для дифференциальной диагностики различных форм ФГА может быть перспективным использование двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) как одной из наиболее точных методик исследования состава тела, а также определение уровня лептина как показателя энергетического обмена.

Цель исследования – разработка возможных дифференциально-диагностических критериев ФГА, возникающей на фоне стресса и энергетического дефицита, на основе сравнительного анализа клинико-лабораторных данных и результатов DEXA.

## Материалы и методы

Обследованы 120 пациенток с ФГА в возрасте от 18 до 39 лет (средний возраст 25,75±4,16 года). Диагноз ФГА устанавливался на основании клинико-анамнестических данных (отсутствие менструаций более 6 мес на фоне ранее регулярного менструального цикла), результатов гормонального обследования и отсутствия органических нарушений гипоталамо-гипофизарной области по данным магнитно-резонансной томографии.

На основании результатов психиатрического консультирования пациентки были разделены на 2 группы: 1-я группа – 56 пациенток с ФГА, связанной со стрессовыми событиями; 2-я группа – 64 пациентки с ФГА на фоне расстройств пищевого поведения.

Нарушение менструального цикла по типу олигоменореи с менархе наблюдалось у 16 (28,6%) больных 1-й группы и у 13 (20,3%) пациенток 2-й группы. Ранее по поводу ФГА 24 (43%) пациентки 1-й группы и 30 (47%) больных 2-й группы принимали заместительную гормональную терапию, 15 (27%) и 12 (19%) пациенток 1 и 2-й групп полу-

чали комбинированные оральные контрацептивы без стимулирующего эффекта на отмену гормонотерапии.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле ИМТ = масса тела (кг)/рост (м<sup>2</sup>). Степень дефицита массы тела определяли по критериям Всемирной организации здравоохранения:

- дефицит 1-й степени – ИМТ 17,00–18,49 кг/м<sup>2</sup>;
- дефицит 2-й степени – ИМТ 16,00–16,99 кг/м<sup>2</sup>;
- дефицит 3-й степени – ИМТ <16 кг/м<sup>2</sup>;
- нормальный диапазон – ИМТ 18,50–24,99 кг/м<sup>2</sup>.

Для дифференциальной диагностики с другими эндокринопатиями проводили исследование гормонального профиля (ЛГ, фолликулостимулирующий гормон – ФСГ, эстрадиол, антимюллеровский гормон, общий тестостерон, половые стероиды связывающий глобулин, пролактин, ТТГ, свободный тироксин – Т<sub>4</sub>, кортизол, лептин) иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens, США). «Композиционный» состав тела оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии по программе «Total Body Tissue Quantitation» на денситометре Prodigy (Lunar, США). Согласно результатам ранее проведенного исследования наиболее информативным показателем содержания жировой ткани является Total Body Fat. Его значение менее 30% свидетельствует о дефиците жировой ткани [9].

Помимо этого проводилась оценка ряда расчетных показателей [10]:

- индекс жировой ткани = содержание жировой ткани (%) ÷ рост (м<sup>2</sup>);
- дифференциальный индекс (ДИ) = концентрация лептина (нг/мл) ÷ содержание жировой ткани (%) ÷ рост (м<sup>2</sup>).

Для статистического анализа материала использовалась программа SPSS Statistics (IBM, версия 21). Все данные представлены как средние (mean) ± стандартное отклонение (SD). Сравнение проводилось с помощью U-теста Манна-Уитни, метод Спирмена был использован для выявления корреляций. Оценка диагностической значимости исследуемых показателей оценивалась по результатам ROC-анализа. Статистически значимыми считали результаты при достижении уровня ошибки  $p < 0,05$ .

Параметр	1-я группа (n=56)	2-я группа (n=64)	p
Антимюллеровский гормон, нг/мл	6,08±4,34	7,5±4,71	0,086
ФСГ, мМЕд/мл	4,8±2,25	5,45±2,56	0,289
ЛГ, мМЕд/мл	2,37±2,25	2,7±2,51	0,432
ЛГ/ФСГ	0,518±0,54	0,48±0,44	0,978
Эстрадиол, пмоль/л	85,8±57,49	71,59±58,41	0,102
Пролактин, мЕд/л	159,7±80,1	196,3±91,12	0,014*
ТТГ, мЕд/л	1,66±1,12	1,23±0,7	0,021*
T <sub>4</sub> свободный, пмоль/л	12,0±2,75	8,07±4,45	0,029*
Кортизол, нмоль/л	376,2±126,92	471,7±231,21	0,468
Тестостерон общий, нмоль/л	1,052±0,58	0,98±0,74	0,265
Половые стероиды связывающий глобулин, нмоль/л	67,23±20,65	65,35±27,5	0,646
Лептин, нг/мл	6,8±2,11	1,86±2,18	<0,001*
ДИ	56,36±32,05	15,03±9,66	0,0002*

## Результаты

Анализ клинико-анамнестических данных выявил различия между группами по возрасту дебюта заболевания и проценту потерянной массы тела (табл. 1). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по исходной массе тела, процент потерянной массы тела был более выражен во 2-й группе. Так, потеря массы тела более 15% наблюдалась у 9 (16,07%) пациенток 1-й группы и у 28 (43,75%) – 2-й группы.

Пациентки 1-й группы имели более низкую массу тела, ИМТ и содержание жировой ткани. Нормальный ИМТ наблюдался у 52 (92,9%) пациенток 1-й группы и 42 (65,6%) – 2-й группы, дефицит ИМТ 1-й степени – у 4 (7,1%) пациенток 1-й группы и 16 (25%) – 2-й группы. Дефицит ИМТ 2 и 3-й степени был отмечен только у 6 (9,3%) пациенток 2-й группы. Анализ композиционного состава тела показал, что содержание жировой ткани у пациенток с ФГА варьировало в пределах 10,7–42,4%. Нормальное содержание жировой ткани выявлено у 30 (53,6%) пациенток 1-й группы и лишь у 5 (7,8%) – из 2-й группы. Содержание жировой ткани в пределах 30–20% наблюдалось у 26 (46,4%) пациенток 1-й и 32 (50%) – 2-й группы. Количество жировой ткани менее 20% было диагностировано только у 27 (42,2%) пациенток 2-й группы на фоне ФГА, связанной с расстройством приема пищи. В этой группе даже при нормальном ИМТ дефицит жировой ткани отмечен у 30 (90,5%) пациенток. Содержание жировой ткани в обеих группах коррелировало с массой тела ( $r=0,516$ ) и ИМТ ( $r=0,628$ );  $p<0,01$ .

Оценка гормонального профиля пациенток показала, что в 1-й группе снижение ЛГ было у 41 (73,2%) пациентки, ФСГ – у 15 (26,8%), во 2-й группе эти показатели составили 68,75% и 18,75% больных. Уровень эстрадиола ниже нормативных значений (менее 150 пмоль/л) был характерен для 50 (89,3%) и 56 (87,5%) пациенток 1 и 2-й групп соответственно. Концентрация ЛГ коррелировала с содержанием эстрадиола ( $r=0,285$ ,  $p=0,004$ ). Выявлена умеренная корреляция между индексом ЛГ/ФСГ и содержанием жировой ткани (Fat Mass);  $r=0,322$ ,  $p=0,015$ .

Как видно из табл. 2, пациентки с ФГА на фоне расстройства приема пищи имели более высокие значения пролактина и более низкие показатели ТТГ, свободного T<sub>4</sub> и лептина, чем пациенты с ФГА на фоне стресса. Было отмечено, что гипопролактинемия чаще встречалась в 1-й группе (32,14%), чем во 2-й группе (15,63%);  $p<0,05$ . Несмотря на различия в уровнях ТТГ и свободного T<sub>4</sub>, уровень ТТГ был в пределах референсных значений у всех пациенток, а снижение содержания свободного T<sub>4</sub> наблюдалось лишь у 2 (3,5%) пациенток 1-й группы. Была выявлена корреляция между содержанием жировой ткани, уровнем ТТГ ( $r=0,311$ ,  $p=0,03$ ) и свободного T<sub>4</sub> ( $r=0,477$ ,  $p=0,014$ ).

Значения лептина варьировали в пределах 0,5–11,54 нг/мл (пороговое значение лептина, согласно ранее проведенному нами исследованию, было принято за 4,8 нг/мл) [9]. Снижение уровня лептина выявлено у 35 (62,5%) пациенток 1-й группы и у 60 (93,8%) – 2-й группы. Уровень лептина коррелировал с массой тела ( $r=0,48$ ), ИМТ ( $r=0,418$ ), содержанием жировой ткани ( $r=0,625$ ), а также с уровнем эстрадиола ( $r=0,215$ ,  $p=0,044$ ).

Для определения информативности различных показателей (ИМТ, лептин, ДИ, индекс жировой ткани) в дифференциальной диагностике стрессовой и пищевой форм ФГА был проведен ROC-анализ (табл. 3, см. рисунок).

Наиболее информативным показателем оказался ДИ [AUC=0,907 (0,84–0,97),  $p<0,005$ ], его пороговое значение составило 21,4.

## Обсуждение

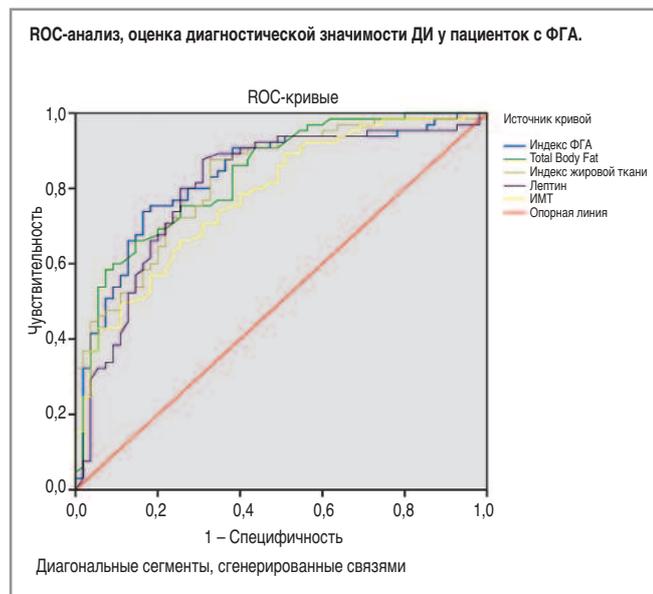
В большинстве случаев, независимо от этиологии ФГА, в качестве терапии традиционно применяются комбинированные оральные контрацептивы или препараты для менопаузальной гормонотерапии. Однако после их отмены, как правило, не отмечается стимулирующего эффекта в виде восстановления ритма менструаций, поскольку подобная терапия, не являясь патогенетической, приводит лишь к индукции менструальноподобного кровотечения [11]. Это было продемонстрировано и в нашем исследовании. Гетерогенность причин ФГА указывает на необходимость разработки дифференцированного подхода к ведению больных. Это возможно лишь при установлении основного этиологического фактора и ведущего патогенетического механизма развития ФГА, которому клиницисты часто не уделяют должного внимания.

Поскольку ограничение питания играет важную роль в возникновении ФГА, то в клинической практике врачи часто ориентируются на снижение ИМТ как на показатель дефицита питания. Однако результаты проведенного исследования показали, что данные анамнеза, клиническая картина и весоростовые показатели представляются недостаточно информативными для установления основного фактора в развитии ФГА. Так, снижение массы тела характерно для обеих групп больных. Существуют данные, что критическое снижение массы тела, приводящее к прекращению менструаций, составляет 15% и более от исходной массы [12]. В нашем исследовании подобное снижение массы тела наблюдалось у 9 (16,07%) пациенток 1-й группы и у 28 (43,75%) – 2-й группы. Это указывает, что ФГА может возникнуть без критической потери массы тела.

Более того, при первичном обращении нормальный ИМТ наблюдался у 92,5% пациенток 1-й группы и 65,5% – 2-й группы, что отражает его недостаточную информативность. Важно отметить, что нормальный ИМТ у пациенток с

Таблица 3. Диагностическая значимость ИМТ, показателя содержания жировой ткани, лептина и ДИ ФГА у пациенток с ФГА (ROC-анализ)

Показатель	Площадь под кривой	Асимптотический 95% доверительный интервал		Чувствительность, %	Специфичность, %	Сумма
		нижняя граница	верхняя граница			
ИМТ	0,78	0,71	0,87	79,66	64,71	144,37
Концентрация лептина	0,85	0,77	0,93	77,08	86,67	163,75
Содержание жировой ткани	0,84	0,76	0,92	67,27	93,33	160,6
ДИ	0,907	0,84	0,97	90,0	84,8	174,8
Индекс жировой ткани	0,884	0,81	0,95	76,09	87,8	163,9



ФГА на фоне нарушений пищевого поведения может указывать на наличие атипичной формы нервной анорексии. Это согласуется с данными исследования К. Bachmann и соавт., где каждая 3-я пациентка с атипичной нервной анорексией была с аменореей, а также с нормальным ИМТ. Это также указывает на низкую диагностическую значимость ИМТ в выявлении нарушений приема пищи как причины ФГА [13]. Проведение денситометрии позволило выявить дефицит жировой ткани у 70,8% пациенток с ФГА, несмотря на то, что снижение ИМТ было лишь у 21,6%. При ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup> дефицит жировой ткани наблюдался у всех пациенток 2-й группы и у 75% 1-й группы, тогда как при нормальном ИМТ дефицит жира наблюдался у 90,5% больных 2-й и лишь у 44,2% больных 1-й группы. Это подтверждает достаточно высокую информативность денситометрии жировой ткани для оценки энергетического дефицита в сравнении с ИМТ.

Анализ гормонального профиля показал, что пациентки 1 и 2-й групп почти не отличаются по уровню гормонов, за исключением ТТГ, свободного Т<sub>4</sub>, пролактина и лептина. Уровень гонадотропинов статистически не различался между группами. Нормогонадотропная форма аменореи была диагностирована у 29,2% пациенток, а гипогонадотропная – у 70,8% пациенток. Исходя из этого, можно предположить, что нормальный уровень гонадотропинов не приводит к восстановлению менструальной функции. Возможно, это связано с нарушением частоты импульсной секреции гонадотропинов, а не с их амплитудой. У пациенток с ФГА на фоне расстройств приема пищи отмечались более низкие значения уровня ТТГ, свободного Т<sub>4</sub>, но показатели находились в пределах референсных значений, что не позволяет рассматривать их в качестве диагностических критериев. Концентрация лептина была снижена в обеих группах, однако более низкие значения отмечались у пациенток с расстройствами приема пищи, что связано, как с более выраженным дефицитом жировой ткани, так и с дефи-

цитом энергии ввиду ограничения потребляемых калорий. Это положение согласуется с тем фактом, что уровень лептина отражает не только энергетическое депо, накопленное в жировой ткани, но и уровень энергетического баланса [14, 15].

Результаты ранее проведенных работ свидетельствуют, что информативность изолированной оценки массы тела и процентного содержания жировой ткани уступает расчетным показателям ИМТ и индекса жировой ткани [10, 16]. Однако проведенные работы в большей степени были направлены на изучение пациенток с избыточной массой тела и ожирением, а исследования по оценке этих показателей при ФГА не встречаются. Ранее сообщалось, что хотя низкий уровень жировой ткани обычно ассоциируется с аменореей, «гипотеза критического жира в организме» не была подтверждена продольными исследованиями. У женщин с нормальным содержанием жировой ткани также может развиваться ФГА [17, 18]. Это указывает на необходимость оценки не только содержания жировой ткани у пациенток с ФГА, но и их энергетического баланса. В связи с этим в проведенном исследовании нами был разработан способ оценки пациенток с ФГА с использованием ДИ, включающего отношение содержания жировой ткани и уровня лептина, отражающих энергетический статус, к росту.

При сравнении диагностической значимости таких показателей, как ИМТ, концентрация лептина, содержание жировой ткани, индекс жировой ткани и ДИ, наиболее информативным оказался ДИ. Площадь под кривой составила 0,907, что, согласно экспертной шкале оценки предсказательной способности модели, позволило классифицировать ее как «очень хорошую». Чувствительность и специфичность предложенной модели в области порогового значения, равного 21,4, составили 90% и 84,8%.

Таким образом, значение ДИ ниже 21,4 может свидетельствовать о наличии у пациентки ФГА, связанной с энергетическим дефицитом на фоне расстройств приема пищи, а повышение ДИ выше порогового значения можно рассматривать как маркер стрессовой формы ФГА.

## Заключение

Пациентки со стрессовой формой ФГА отличались более поздним дебютом заболевания, более высоким ИМТ и содержанием жировой ткани в сравнении с пациентками с ФГА на фоне расстройств приема пищи. Уровни гонадотропинов и эстрадиола не всегда отражают степень угнетения репродуктивной системы и не могут использоваться как дифференциально-диагностические признаки различных форм ФГА. Более того, диагностически значимыми показателями могут служить уровень лептина, индекс жировой ткани и ДИ, среди которых ДИ явился наиболее информативным. Таким образом, ДИ, вероятно, можно рассматривать в качестве достаточно информативного дифференциально-диагностического критерия различных форм ФГА, что позволит в дальнейшем разработать персонализированные алгоритмы ведения пациенток с ФГА.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Литература/References**

1. Berga SL, Loucks TL. Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 114.
2. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C et al: Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1092: 103.
3. Ubuka T, Son YL, Tsutsui K. Molecular, cellular, morphological, physiological and behavioral aspects of gonadotropin-inhibitory hormone. *Gen Comp Endocrinol* 2016; 227: 27–50.
4. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine Causes of Amenorrhea – An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (3): 812–24.
5. Mastorakos G, Pavlatou M, Diamanti-Kandarakis E et al. Exercise and the stress system. *Hormones (Athens)* 2005; 4: 73.
6. Welt CK, Chan JL, Bullen J et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004; 351: 987–97.
7. Deck CA, Honeycutt JL, Cheung E et al. Assessing the Functional Role of Leptin in Energy Homeostasis and the Stress Response in Vertebrates. *Fron Endocrinol* 2017; 8.
8. Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M et al: Dissociation in the early decline in serum T(3) concentration and serum IL-6 and TNFalpha in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4198.
9. Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Гусев Д.В., Кузнецов С.Ю. Оценка показателей жировой ткани при функциональной гипоталамической аменорее. *Акушерство и гинекология*. 2018; 2: 74–80. [Chernukha G.E., Tabeeva G.I., Gusev D.V., Kuznetsov S.Iu. Otsenka pokazatelei zhirovoi tkani pri funktsional'noi gipotalamicheskoi amenoree. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 2: 74–80 (in Russian).]
10. Liu P, Ma F, Lou H, Liu Y. The utility of fat mass index vs. body mass index and percentage of body fat in the screening of metabolic syndrome. *BMC Public Health* 2013; 13: 629.
11. Shen ZQ, Xu JJ, Lin JF. Resumption of menstruation and pituitary response to gonadotropin-releasing hormone in functional hypothalamic amenorrhea subjects undertaking estrogen replacement therapy. *J Endocrinol Invest* 2015; 36: 812–15.
12. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974; 185: 949–51.
13. Bachmann KN, Schorr M, Bruno AG et al. Vertebral Volumetric Bone Density and Strength are Impaired in Women with Low-weight and Atypical Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (1): 57–68. DOI: 10.1210/jc.2016-2099
14. Chan JL, Mantzoros CS. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *Lancet* 2005; 366: 74.
15. Pinto S, Roseberry AG, Liu H. Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science* 2004; 304 (5667): 110.
16. Peltz G, Aguirre MT, Sanderson M, Fadden MK. The role of fat mass index in determining obesity. *Am J Hum Biol* 2010; 22 (5), 639–47.
17. Warren IP, Ramos RH, Bronson E. Exercise-associated amenorrhea. *Physician Sportsmed* 2002; 30: 10.
18. Stokić E, Srdić B, Barak O. Body mass index, body fat mass and the occurrence of amenorrhea in ballet dancers. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20 (4), 195–9.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Гусев Дмитрий Вадимович** – мл. науч. сотр., ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: doctor.dgusev@gmail.com; ORCID ID 0000-0001-7661-3389

**Кузнецов Сергей Юрьевич** – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s\_kuznetsov@oparina4.ru; ORCID ID 0000-0001-6252-860X

**Иванец Татьяна Юрьевна** – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: t\_ivanets@oparina4.ru; ORCID ID 0000-0002-7990-0276

**Чернуха Галина Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: c-galina1@yandex.ru; ORCID ID 0000-0002-9065-5689

**Dmitry V. Gusev** – Res. Assist., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: doctor.dgusev@gmail.com; ORCID ID 0000-0001-7661-3389

**Sergey Yu. Kuznetsov** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s\_kuznetsov@oparina4.ru; ORCID ID 0000-0001-6252-860X

**Tatyana Yu. Ivanets** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: t\_ivanets@oparina4.ru; ORCID ID 0000-0002-7990-0276

**Galina E. Chernukha** – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: c-galina1@yandex.ru; ORCID ID 0000-0002-9065-5689

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication: