

# Современные подходы к гормональной диагностике репродуктивной функции у женщин

Игорь Иванович Гузов  
Клиники и лаборатории ЦИР  
Челябинск, 25 августа 2015

# Масштаб проблемы

- Бесплодие в семье – 15-20% супружеских пар
- Привычное невынашивание беременности – 5-8% супружеских пар
- Синдром поликистозных яичников – 6—15% женщин
- Неклассическая форма адрено-генитального синдрома – 2% женщин(1:55)

# Нарушения репродуктивной функции

- Нормогонадотропные
- Гипергонадотропные
- Гипогонадотропные
- Гиперпролактинемия

# Нарушения репродуктивной функции

- Нарушения менструального цикла
- Бесплодие
- Осложнения беременности
- Гиперпролактинемия

# Железы внутренней секреции

- Гипоталамо-гипофизарный комплекс:
  - ЛГ, ФСГ, пролактин, ТТГ
- Яичник
  - эстрадиол, андрогены, АМГ, ингибины, активины
- Надпочечник
  - андрогены
- Щитовидная железа
  - Т3, Т4
- Печень
  - SHBG
- Поджелудочная железа
  - инсулин

# Гипергонадотропные формы

- Функция яичников выключена или резко снижена:
  - перименопауза
  - преждевременное истощение резерва яичников
  - аутоиммунные повреждения яичников
  - оперативное удаление яичниковой ткани
  - врожденная атрезия яичников

# Гипогонадотропные нарушения

- Нарушение секреции ЛГ и ФСГ
- Яичник как правило интактен
- Центральные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы
- Генетические синдромы (аменорея-аносмия: синдром Кальмана)

# Гиперпролактинемия

- Микро- и макроаденома гипофиза
- Нарушения кровоснабжения гипофиза
- Успешное восстановление овуляции с помощью препаратов-агонистов допамина

# Нормогонадотропные нормопролактинемические нарушения

- Гипоталамо-гипофизарная дисфункция
- Самые частые формы гормональной репродуктивной функции у женщин
- Различные степени нарушений овуляторной и менструальной функции
- В большинстве случаев сопровождаются различными степенями гиперандрогении

# Нормогонадотропные нормопролактинемические нарушения

- Адено-генитальный синдром
- Синдром поликистозных яичников
- Гипоталамо-гипофизарная дисфункция центрального генеза

# Адрено-генитальный синдром

- Повышение 17-гидрокси-прогестерона и ДГА-С
- Некоторое снижение АКТГ
- Несколько сниженные значения кортизола
- Большая часть случаев - неклассические формы
- В современной практике — тенденция к гипердиагностике АГС

# Обследование при СТТКЯ

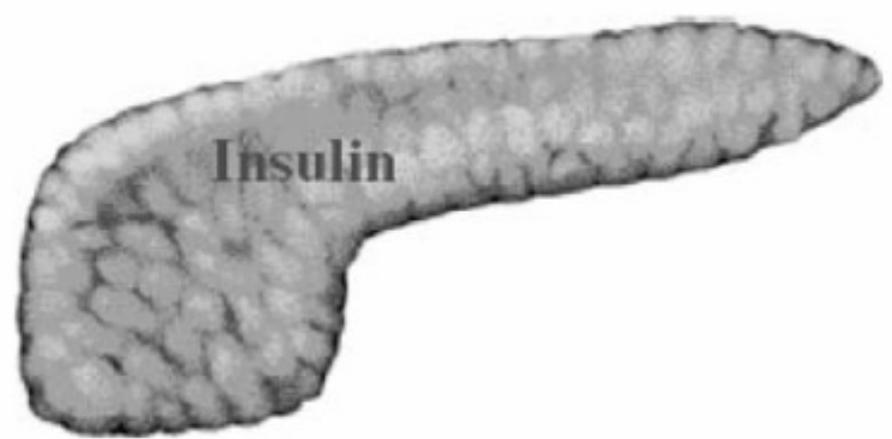
- Наличие сопутствующих метаболических нарушений: более 50% женщин с СТТКЯ
- Метаболические нарушения являются важным фактором ухудшения общего состояния здоровья
- Своевременная и правильная диагностика помогает выработать рекомендации по образу жизни и питанию, что позволяет улучшить состояние здоровья и избежать осложнений
- Диагностика должна проводиться как можно раньше: в раннем пубертатном или позднем препубертатном периоде, тогда вероятность осложнений будет наименьшей

# Обследование при СПТКЯ

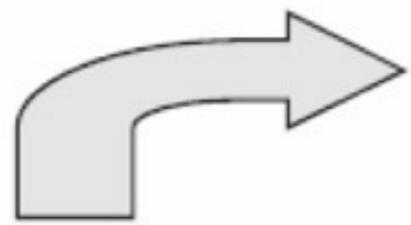
- Не только ановуляция, но и косметические проблемы:
  - Акне
  - Гирсутизм
  - Запах
  - Выпадение волос

# Обследование при СТТКЯ

- Сопутствующие метаболические нарушения являются фактором риска развития тромбозов на фоне гормональной контрацепции



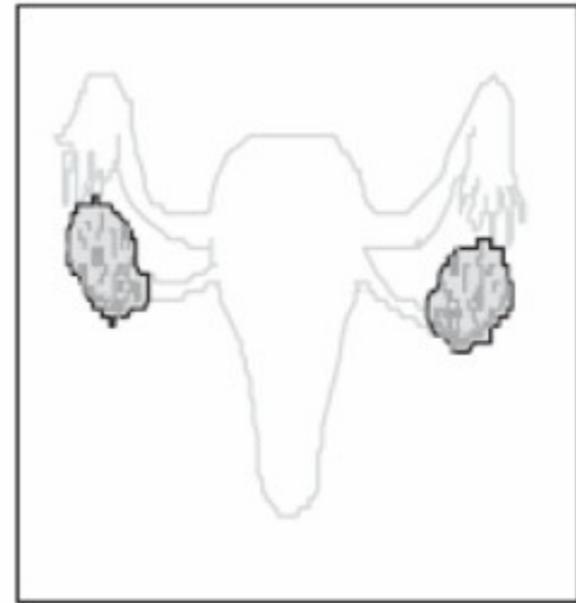
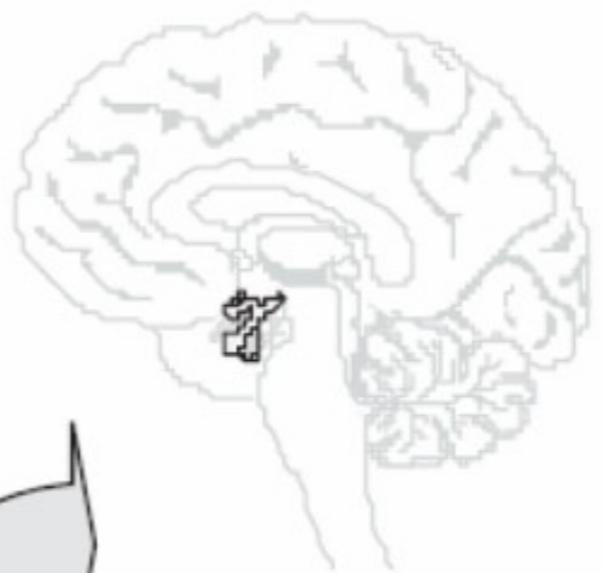
Поджелудочная железа



**Андрогены**



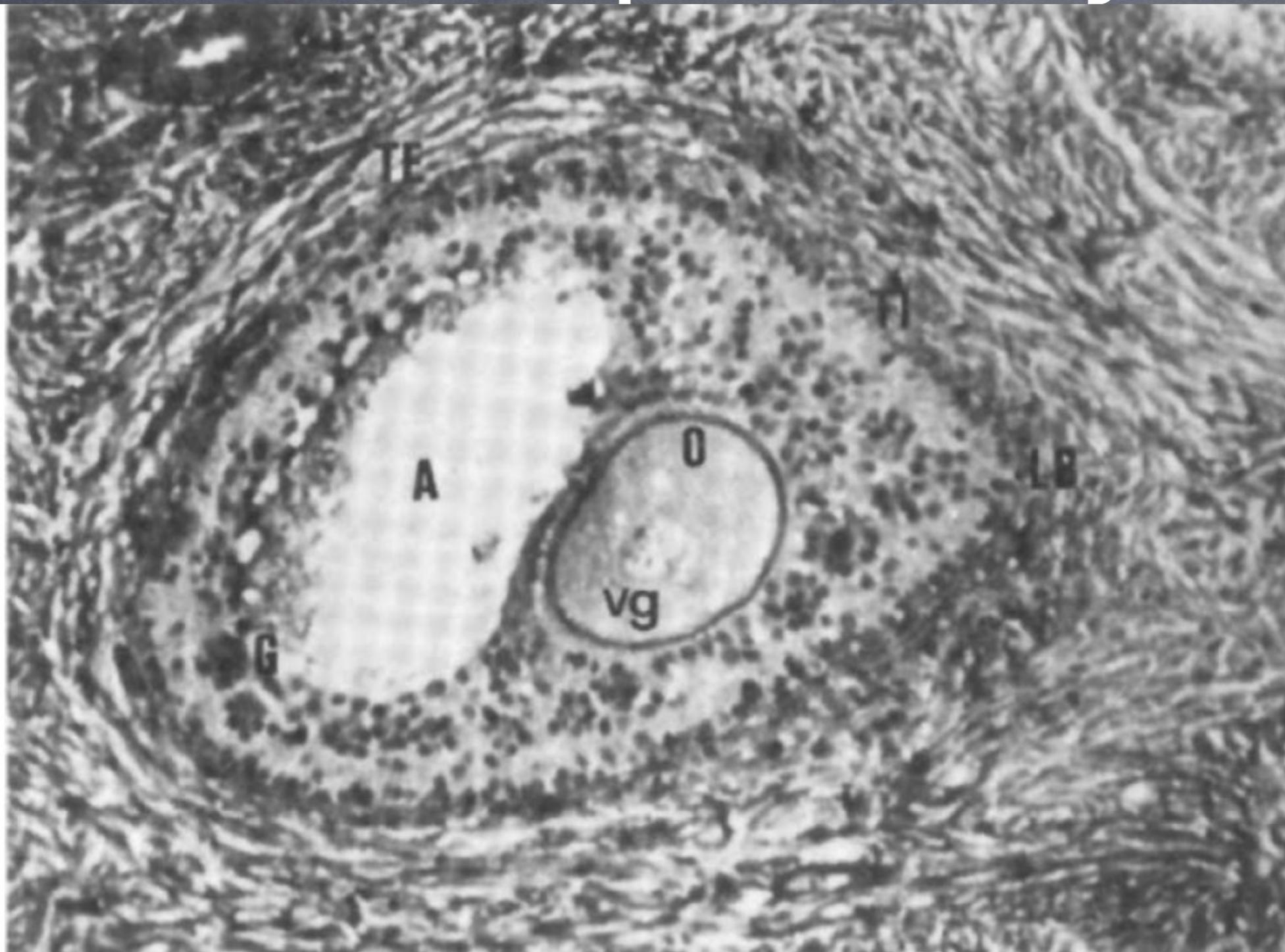
**ЛГ**



# Яичник

- Орган, в котором в одних и тех же структурах осуществляется синтез и секреция гормонов и гаметогенез
- Основными структурами, ответственными за продукцию стероидных гормонов в I фазу цикла являются тека и гранулеза

# Антральный фолликул



TE: theca externa

TI: theca interna

LB: lamina basalis

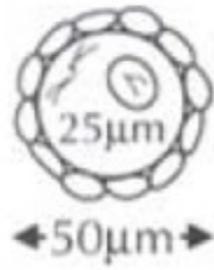
G: granulosa

A: antrum

O: ovum

vg: vesicula  
germinalis

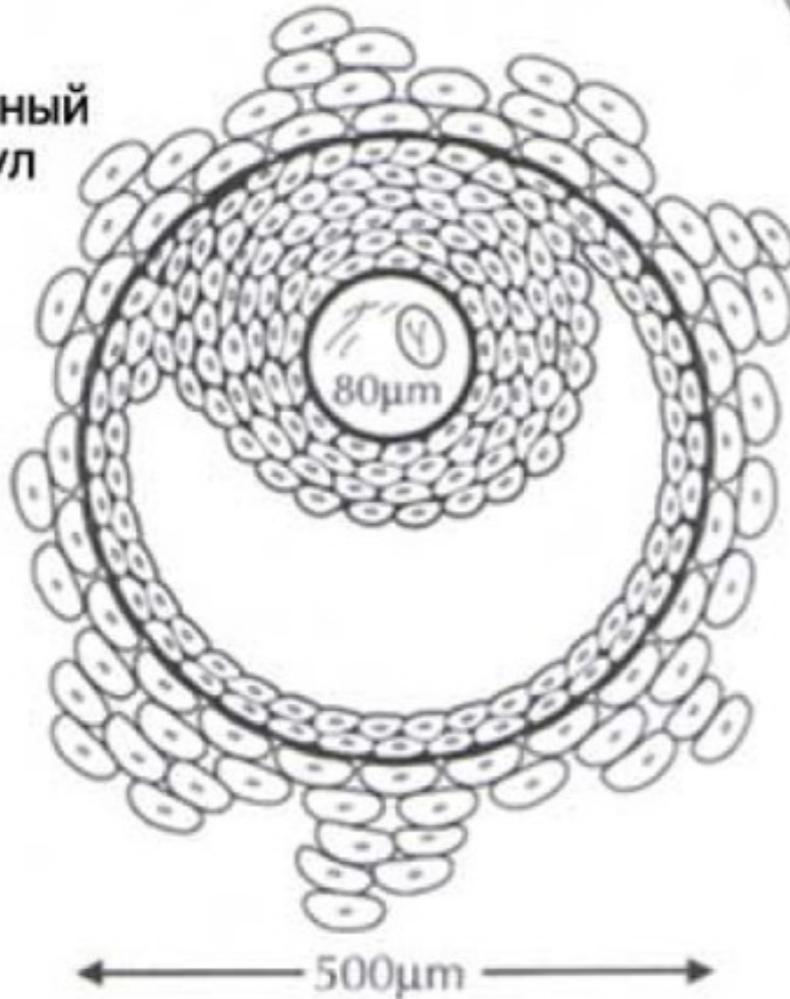
Примордиальный фолликул



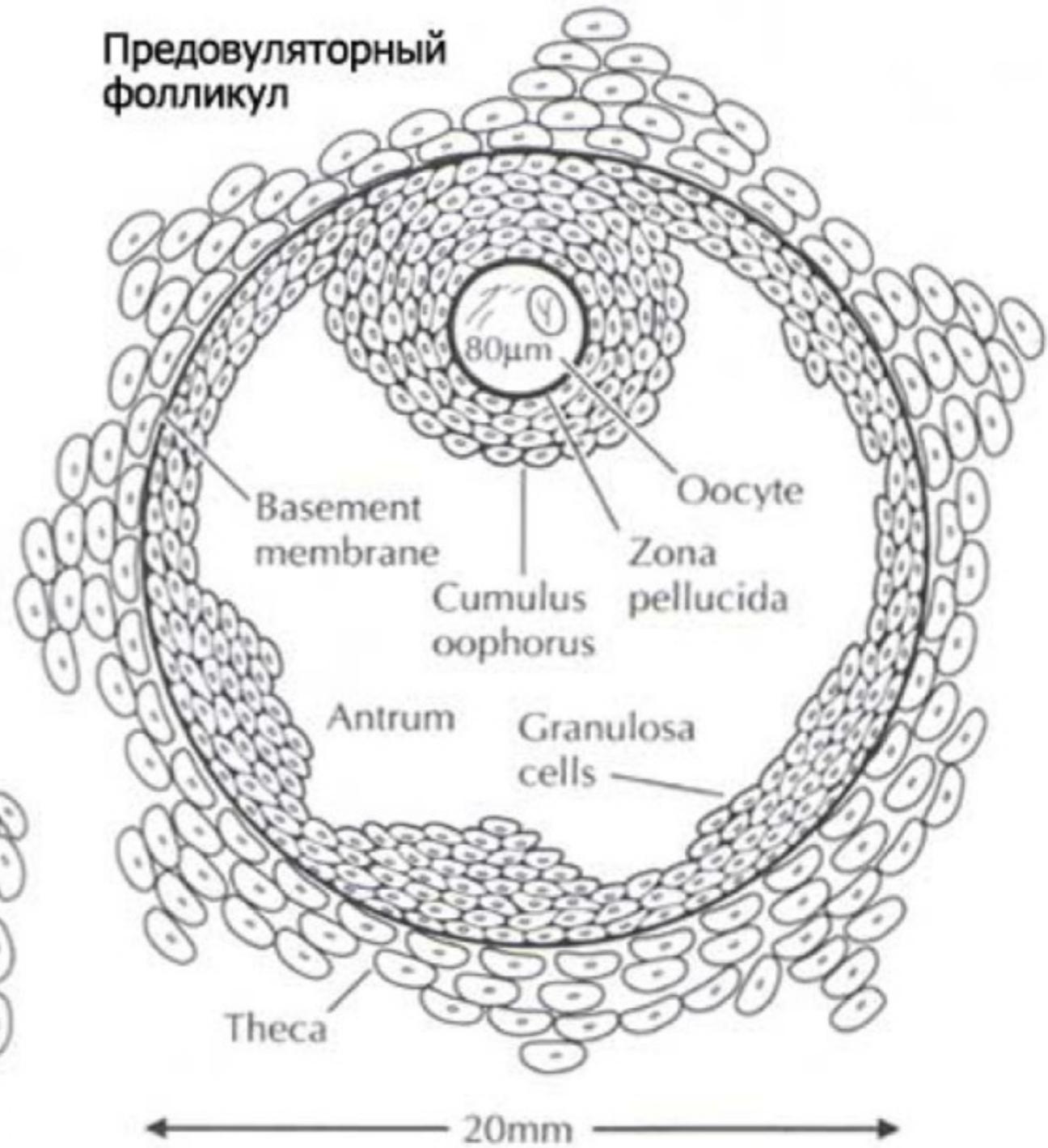
Преантральный фолликул



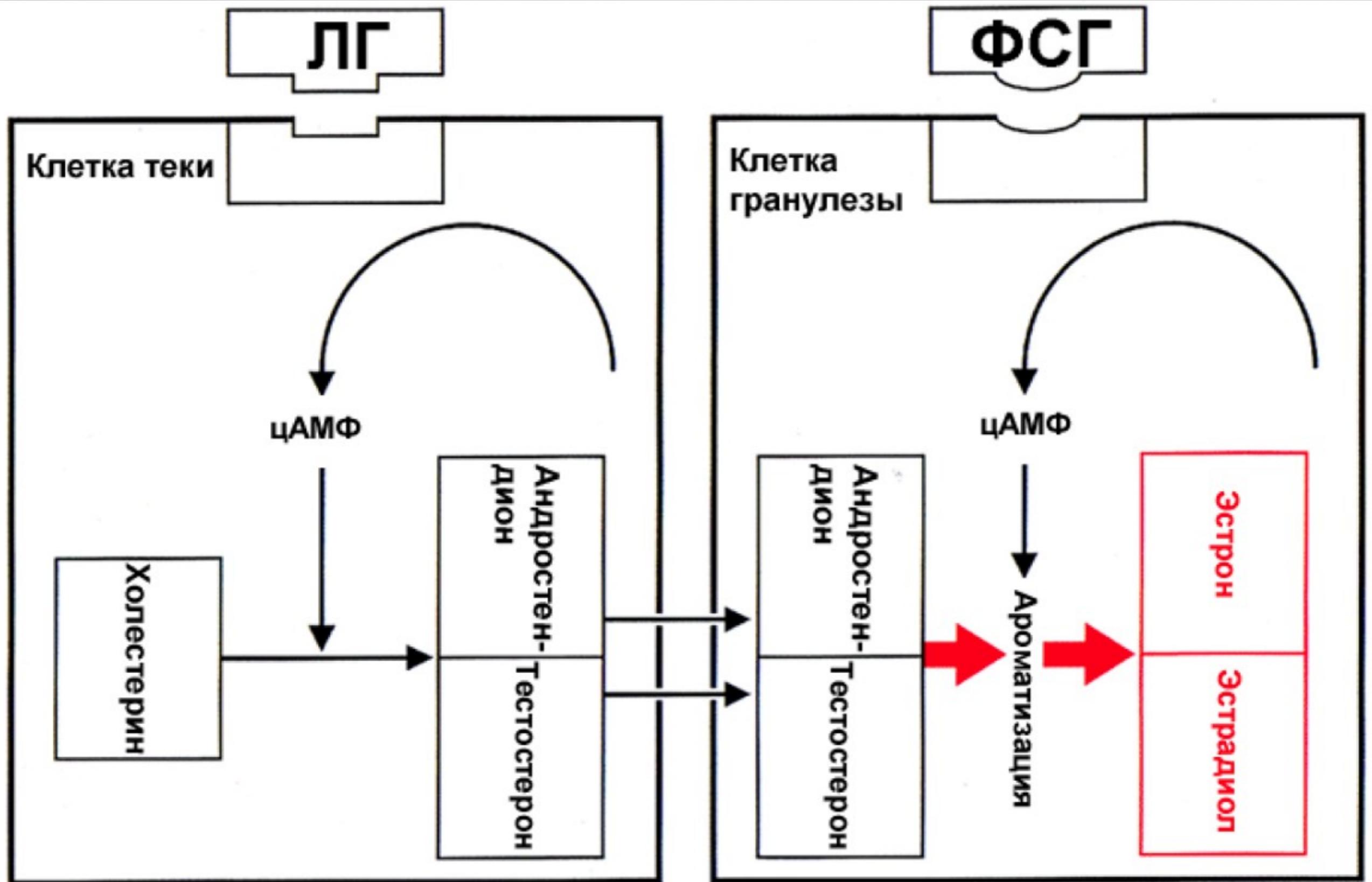
Антральный фолликул



Преовуляторный фолликул



# Стероидогенез в яичнике



# Обследование

- Привычный подход:
  - минимальное гормональное обследование (тестостерон, ЛГ, ФСГ, 17-гидроксиprogестерон) + УЗИ
- Современный подход:
  - Комплексное обследование
  - Серийное определение гормонов, широкое использование функциональных проб, а не однократного замера
  - Сочетание гормонального обследования, биохимического анализа крови и молекулярно-генетического исследования
  - Лечение контролируется лабораторными исследованиями

# Первый (классический) уровень диагностики овариальной функции

- ЛГ, ФСГ на 3-й день цикла
- Андрогенная панель на 8-9-й день цикла:
  - тестостерон, андростендион, SHBG, 17-ОН-прогестерон, ДЭА-С, кортизол
- Эстрадиол в первую фазу в динамике при стимуляции овуляции
- Эстрадиол и прогестерон в среднюю лютеиновую фазу
- Пролактин, ТТГ, Т4общ., Т3общ., Т4св., Т3св., АТ к ТГ, АТ к ТПО — независимо от дня цикла

# Биохимические анализы при СТТКЯ

- Липидная панель
- Тесты функции печени
- ТТГ
- Глюкоза
- Калий
- Кальций
- Креатинин
- Мочевая кислота
- Гликированный гемоглобин
- С-реактивный белок
- Микроальбумин/креатинин в моче

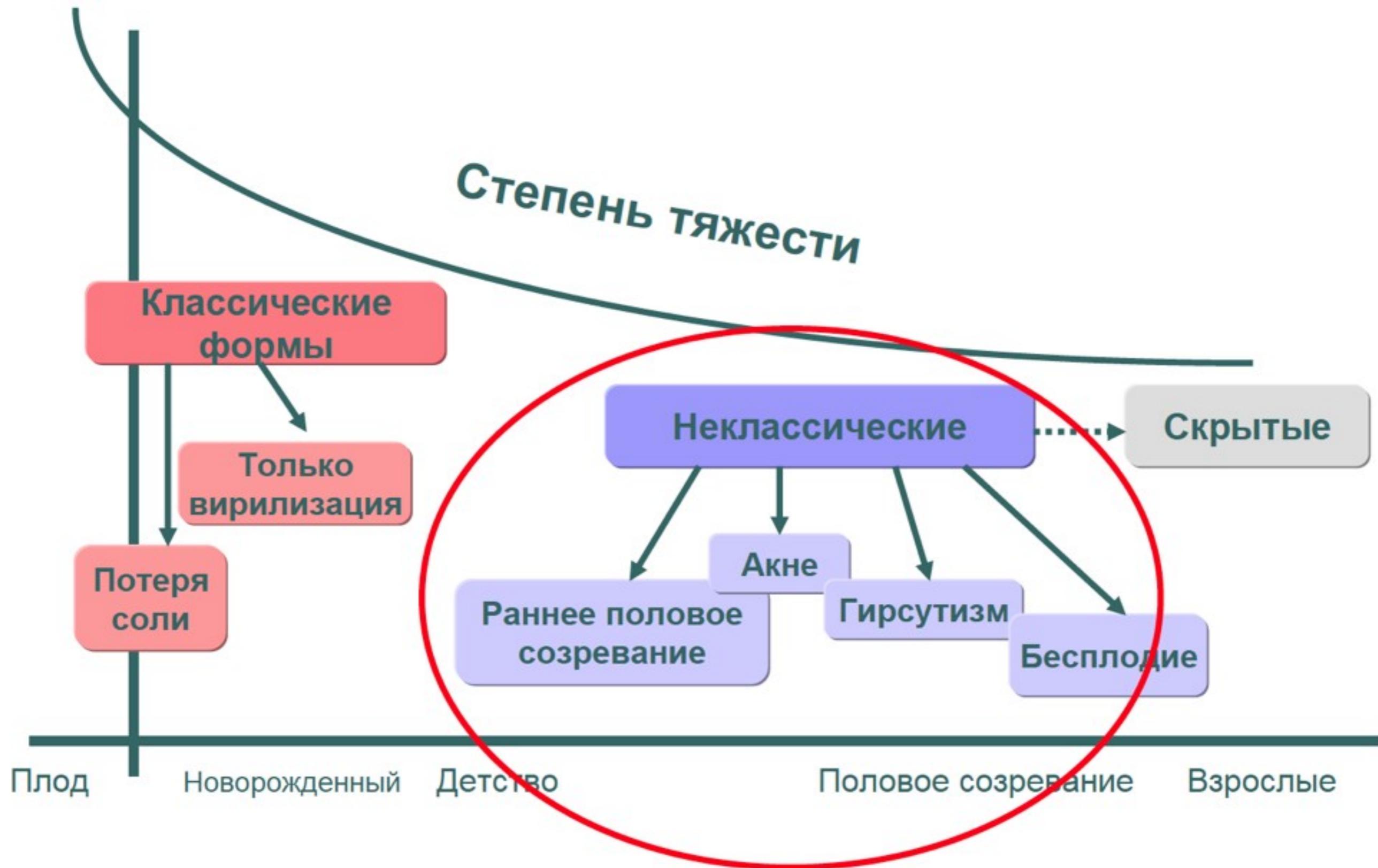
# Инсулинорезистентность: 50 % случаев СТКЯ

- Вместо однократного измерения инсулина натощак — динамическая проба (вместе с ГТТ): натощак, через 1 час, через 2 часа
- Пиковые значения инсулина:
  - >300 мкМЕ/мл - тяжелая гиперинсулинемия
  - 150-300 мкМЕ/мл - умеренная гиперинсулинемия
  - 80-150 мкМЕ/мл - слабая гиперинсулинемия

# Гормональное обследование

- Расширенная панель стероидных гормонов в среднюю фолликулярную фазу:
  - тестостерон
  - эстрадиол
  - эстрон (риск гиперплазии и рака эндометрия!)
  - андростендион
  - 17-ОН-прогестерон
  - ДЭА-С
  - SHBG
  - эстрадиол/прогестерон в лютеиновую фазу
- Нельзя полагаться на однократно полученные результаты
  - Пример: при подозрении стертой формы АГС требуется получение 3-х значений 17-ОН-прогестерона в I фазу цикла  $> 2$  нг/мл
  - В таких случаях должна назначаться проба с АКТГ (но в Россию не завозится быстрый синтетический АКТГ [только депо-вариант], с чем проводить пробу?)

# Клинические формы дефицита 21-гидроксилазы



# Прямые маркеры функции и функционального резерва яичников

- Ингибин
- Анти-Мюллеровский гормон

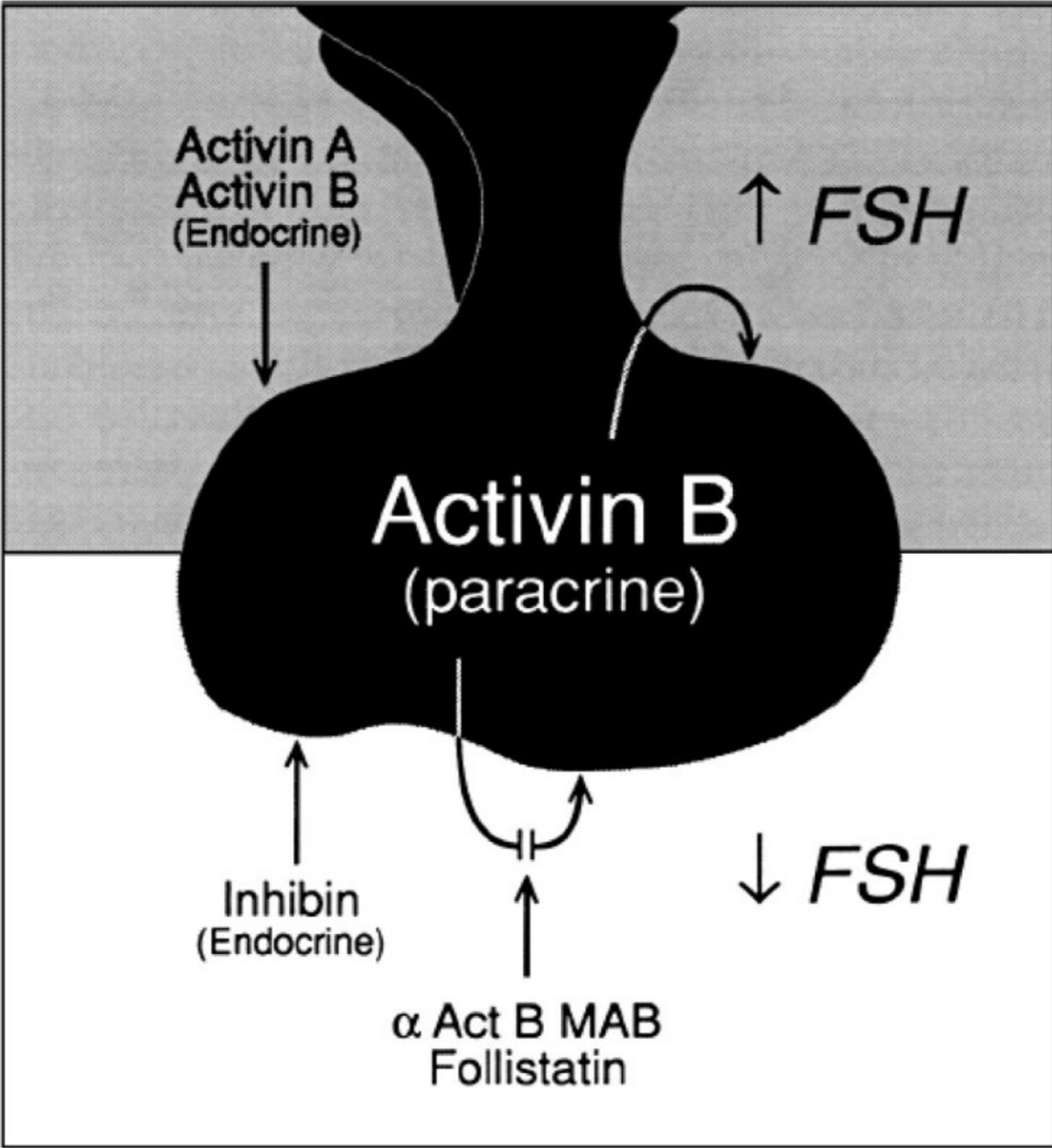
# Ингибин

Ингибин-А

Альфа-Бета<sub>А</sub>

Ингибин-В

Альфа-Бета<sub>В</sub>



# Анти-Мюллеровский гормон

- Структурно близок к другим молекулам семейства трансформирующего фактора роста бета (ингибинам и активинам)
- У женщин начинает секретироваться только с началом полового созревания
- Место продукции — клетки гранулёзы яичника
- Контролирует образование первичных фолликулов, подавляя избыточное рекрутирование
- Используется в комплексной диагностике СТКЯ и ранней менопаузы

# Анти-Мюллеровский гормон

- Маркер
  - Овариального резерва
  - Овариального старения
  - Овариальной дисфункции
  - Овариального ответа
- Уровень коррелирует с количеством антральных фолликулов в начале цикла
- Снижение: снижение ответа на стимуляцию овуляции и шансов успеха ЭКО
- При СПКЯ — повышение уровня

# Расширенный EFORT-тест

- Exogenous FSH Ovarian Reserve Test (Исследование резерва яичников с помощью экзогенного ФСГ)
- Натощак на 3-й день цикла:
- ЛГ, ФСГ, ингибин В, АМГ
- После забора крови: 300 МЕ Гонала-Ф п/к или в/м
- Через 24 часа (4-й день цикла):
  - ингибин В, АМГ
- В ответ на стимуляцию ФСГ уровень ингибина В повышается, а уровень АМГ снижается

# Показания к проведению EFORT-теста

- Подозрение на снижение функционального резерва яичников по клиническим признакам, данным УЗИ и гормонального исследования
- Прогнозирование успеха ЭКО
- Важное исследование для выбора ГЗТ

# при исследовании маркеров репродуктивной функции

- Постановка диагноза
- Помощь клиницисту в выборе лечебной стратегии
- Мониторинг терапии

# Частные случаи обследования

- Хроническая ановуляция
- Акне и гирсутизм
- Бесплодие в семье
- Перименопауза
- Выбор схемы и мониторинг стимуляции овуляции
- Подготовка к беременности женщин с гиперандрогенией и ановуляцией
- Подготовка к проведению ЭКО

СПАСИБО!