

В.В. Потин

**ВОЛНЫ ГОНАДОТРОПИНОВ И ДИАГНОСТИКА
ГОРМОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ**

Отдел эндокринологии и репродукции,
Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

■ В статье изложен алгоритм диагностики гормональной недостаточности яичников, помогающий выбрать оптимальный способ преодоления гормонального бесплодия.

■ Ключевые слова: гонадотропины, овариальная недостаточность, бесплодие, диагностика

Работа щитовидной железы, коры надпочечников и половых желез находится под контролем тропных гормонов передней доли гипофиза (тиреотропный гормон — ТТГ, аденокортикотропный гормон — АКТГ, гонадотропины — ФСГ и ЛГ). В свою очередь, продукция тропных гормонов стимулируется рилизинг-гормонами (либеридами) гипоталамуса: тиролиберин, кортиколиберин и гонадолиберин. Деятельность эндокринных систем (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-аденокортикальной, гипоталамо-гипофизарно-гонадной) подчинена принципу отрицательной обратной связи, в соответствии с которым гормоны периферических эндокринных желез (тироксин, кортизол, половые стероиды) тормозят секрецию соответствующих рилизинг-гормонов (тиролиберина, кортиколиберина, гонадолиберина) и тропных гормонов гипофиза (ТТГ, АКТГ, ФСГ и ЛГ). Механизм отрицательной обратной связи позволяет удерживать уровень гормонов периферических эндокринных желез в крови в пределах физиологических колебаний. Стойкое отклонение от этих параметров обозначается терминами «гипофункция» и «гиперфункция» той или иной железы. Гипофункция эндокринных желез устраняется с помощью заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Для лечения гиперфункции щитовидной железы и коры надпочечников разработаны медикаментозные, хирургические и лучевые методы воздействия. На гиперфункцию мужских гонад (яичек) жалобы предъявляют лишь в тех случаях, когда имеются нарушения сперматогенеза и, соответственно, бесплодие. А вот к яичникам термин «гиперфункция» едва ли применим вообще. Это объясняется цикличностью работы яичников. В течение менструального цикла происходит рост доминантного фолликула (фолликулярная фаза), его разрыв с выходом в брюшную полость яйцеклетки (овуляция), формирование и функционирование желтого тела (лютеиновая фаза). В каждом цикле нарастающая продукция эстрогенов с максимумом в предовуляторный период и секреция прогестерона желтым телом связаны с функциональной активностью гормонопродуцирующих клеток только одного доминантного фолликула. Гранулезные клетки, выстилающие изнутри фолликул, после овуляции трансформируются в лютеиновые клетки желтого тела. Таким образом, между фолликулогенезом и стероидогенезом в яичниках существует тесная взаимосвязь. Под влиянием половых стероидных гормонов происходят пролиферативные (фолликулярная фаза) и секреторные (лютеиновая фаза) изменения в эндометрии. Резкое снижение уровня половых стероидных гормонов в крови в конце цикла вызывает отторжение части эндометрия — менструацию. Нарушения циклической деятельности, проявляющиеся отсутствием овуляции (ановуляцией) или низкой секрецией прогестерона в лютеиновую фазу цикла (НЛФ), означают гипофункцию яичников. Именно поэтому термин «гиперфункция» не распространяется на яичники. По примеру оценки работы известных общественных организаций деятельность яичников может быть лишь удовлетворительной или неудовлетворительной.

Составные части гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы обозначены в ее названии. Деятельность продуцирующих

гонадолиберин нейросекреторных клеток гипоталамуса находится под регулирующим влиянием моноаминов, опиоидных пептидов и половых стероидов. Секретция гонадолиберина и попадание его в портальную систему гипофиза происходит в прерывистом, импульсном режиме. Каждому импульсу гонадолиберина соответствует кратковременный подъем лютеинизирующего (ЛГ) и, в меньшей степени, фолликулостимулирующего (ФСГ) гормона в крови. Так формируются волны гонадотропинов первого порядка — цирхоральные, почасовые изменения гонадотропинов, определяющие их базальный уровень в крови. Достигнув яичников, гонадотропины стимулируют рост фолликулов, секрецию ими эстрогенов, овуляцию и поддерживают функциональную активность желтого тела.

Циркадные (суточные) изменения гонадотропинов в крови (волны второго порядка) выражены лишь в период полового созревания.

Колебания ЛГ и ФСГ в крови в течение менструального цикла представляют собой волны третьего порядка. Базальный уровень ЛГ колеблется в пределах 3–15 МЕ/л. Его содержание в крови увеличивается за несколько дней до овуляции и достигает 30–80 МЕ/л. Колебания ФСГ во время менструального цикла менее значительны. Его базальный уровень составляет 1,5–10 МЕ/л, а овуляторный подъем обычно не превышает 15–25 МЕ/л. Существенные изменения в крови во время менструального цикла претерпевают половые стероидные гормоны. Наиболее низкий уровень эстрадиола наблюдается за день до менструации (100–150 пмоль/л), его содержание в крови постепенно возрастает к середине фолликулярной фазы цикла (200–300 пмоль/л) и образует овуляторный подъем (500–1500 пмоль/л), индуцирующий овуляторный выброс гонадотропинов гипофизом (положительная обратная связь). Содержание прогестерона в крови в фолликулярную фазу цикла составляет 1–3 нмоль/л, предовуляторный подъем прогестерона в крови (5–8 нмоль/л) менее значителен, чем эстрадиола. Секретция прогестерона желтым телом достигает наибольших значений на 20–23 день менструального цикла (20–80 нмоль/л) и резко падает перед менструацией. Циклические колебания в секреции гонадотропинов гипофизом и половых стероидных гормонов яичниками столь велики, что их определение в крови без учета дня менструального цикла лишено всякого смысла.

Раньше думали, что механизмы положительной и отрицательной обратной связи функционируют попеременно: в фолликулярную фазу работает положительная обратная связь, обеспечивающая рост доминантного фолликула, и только в лютеиновую фазу

включается механизм отрицательной обратной связи. Теперь известно, что цикличность работы является свойством самих яичников, а не регуляторных центров, и что оба механизма обратной связи (положительный и отрицательный) функционируют постоянно. Отрицательная связь реализуется на уровне гипоталамуса и проявляется усилением секреции гонадолиберина при уменьшении уровня эстрогенов в крови ниже порогового. Положительная связь проявляется кратковременным усилением секреции гонадотропинов гипофизом в ответ на резкое повышение уровня эстрогенов в крови. При искусственном модулировании предовуляторного подъема эстрогенов в крови с помощью экзогенного эстрадиола можно проверить интактность или повреждение механизмов как отрицательной (снижение уровня ЛГ в крови), так и положительной обратной связи (последующий подъем ЛГ в крови). У мужчин и девочек допубертатного возраста механизм положительной обратной связи не работает.

В отличие от ряда животных, сезонные колебания гонадотропинов в крови (волны четвертого порядка) у человека не выражены.

Волны пятого порядка охватывают изменения гонадотропинов в течение жизни. В допубертатный период чувствительность гипоталамуса к тормозящему действию половых стероидных гормонов чрезвычайно высока, и уровень ФСГ и ЛГ в крови, как правило, не превышает 1 МЕ/л. С увеличением веса и количества жира усиливается превращение надпочечниковых андрогенов в эстрогены под влиянием фермента ароматазы. Периферические эстрогены постепенно повышают порог чувствительности гипоталамуса к половым стероидам, что делает возможным рост фолликулов и продукцию ими собственных эстрогенов. В этом состоит биологический смысл «критической массы тела» (45–47 кг), достижение которой необходимо для «запуска» циклической деятельности яичников. Ко времени первых месячных (менархе) в каждом яичнике содержится около 150 000 примордиальных фолликулов. Обратное развитие (атрезия) фолликулов начинается еще до рождения и продолжается в течение репродуктивной жизни. Этот процесс не прекращается даже во время беременности, правда, фолликулы не достигают сколько-нибудь существенных стадий развития и не продуцируют половые стероидные гормоны. На протяжении жизни женщины становятся доминантными и овулируют лишь около 350–400 фолликулов. Когда количество фолликулов уменьшается до порогового уровня, циклическая деятельность яичников прекращается. Завершение менструального цикла (менопауза) в среднем приходится на 50,5 лет. Постменопаузальная гипоестро-

генения в соответствии с принципом отрицательной обратной связи приводит к «растормаживанию» гонадотропной функции гипофиза. Содержание ФСГ в крови возрастает до 60–120 МЕ/л, ЛГ — до 20–40 МЕ/л. Развивается естественная первично-овариальная недостаточность с характерными для нее гормональными, метаболическими, трофическими психическими и нейровегетативными проявлениями. Физиологическим этот симптомокомплекс назвать вряд ли возможно, так как в этом случае саму смерть следует отнести к физиологическим явлениям.

Еще в древности женщины знали, что месячные должны приходить с определенной периодичностью, что беременности предшествует близкое общение с мужчиной и что отсутствие месячных и детей является признаком нездоровья. Современные женщины справедливо считают нарушения менструального цикла и бесплодие основанием для обращения к врачу и обследования. Констатацию известных самой женщине фактов в форме терминов «аменорея I» (месячных нет и не было), «аменорея II» (месячные раньше были, а сейчас нет), «дисменорея» (что-то не так с месячными), «бесплодие I» (беременностей нет и не было), «бесплодие II» (раньше беременности были, сейчас нет) и т. д. можно рассматривать лишь в качестве отправного пункта диагностического процесса. Широко распространенный термин «дисфункция яичников» не отражает конкретной патологии. Более того, он создает иллюзию завершенности диагностического поиска, когда он еще не начинался. Когда маточные трубы проходимы, и чувствительность эндометрия к половым стероидным гормонам сохранена, нарушения гормональной и овуляторной функции яичников связаны с поражением одного из звеньев гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы. Диагностика гормональной недостаточности яичников проводится в соответствии с принципом «симптом—синдром—болезнь» и состоит из нескольких этапов.

Первый этап заключается в установлении самого факта гормональной недостаточности яичников: ановуляции или недостаточности желтого тела. Для этого используют тесты функциональной диагностики (измерение ректальной температуры, кольпо- и уроцитология), эхографическое наблюдение за ростом фолликулов и формированием желтого тела, определение уровня прогестерона в крови во вторую половину цикла. Нет надобности отдельно выделять недостаточность фолликулярной фазы, так как дефицит эстрогенов обязательно приведет или к ановуляции, или к НЛФ.

Второй этап диагностики важен для определения уровня повреждения в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе. Ключевым его

моментом является определение уровня гонадотропинов в крови. В зависимости от содержания ФСГ и ЛГ в крови недостаточность яичников подразделяют на гипергонадотропную, гипогонадотропную и нормогонадотропную.

Третий этап состоит в выявлении конкретного заболевания, приведшего к гормональной недостаточности яичников с соответствующими клиническими проявлениями. Название болезни (синдрома) призвано отражать не сомнительный в ряде случаев приоритет первоописателя, а его важнейшие морфологические, патогенетические или клинические особенности. Предпочтение следует отдавать терминам «пролактинома гипофиза», «синдром поликистозных яичников», «послеродовый некроз гипофиза», «диффузный токсический зоб», «кортикотропинома гипофиза», а не «синдром Форбса», «синдром Штейна–Левенталя», «синдром Шиена», «болезнь Грейвса», «болезнь Иценко–Кушинга» и т. д.

Гипергонадотропная недостаточность яичников может быть обусловлена количественными и структурными хромосомными aberrациями, моногенными и полигенными болезнями, инфекционными, гонадо- и овотоксичными факторами, аутоиммунным поражением яичников, ятрогенными причинами (удаление или облучение гонад). Основной метод лечения гипергонадотропной овариальной недостаточности — ЗГТ эстрогенами и гестагенами. Преодоление бесплодия возможно только с помощью ЭКО с использованием донорских яйцеклеток.

Гипогонадотропная недостаточность яичников всегда является следствием центральных нарушений регуляции яичников. Приблизительно у 5% больных выявляется первичногипофизарная патология (послеродовый гипопитуитаризм, аденома гипофиза, аутоиммунный гипофизит, гипофизэктомия или лучевое поражение гипофиза). Первичногипоталамическая патология может быть обусловлена врожденным нарушением секреции гонадолиберина (генитоолифакторный синдром), опухолями (краниофарингиома, астроцитомы, дисгерминома и др.), воспалительными заболеваниями (диэнцефалит), черепно-мозговыми травмами, сосудистыми нарушениями (разрыв передней или задней коммуникантной артерии) и др. Нередко гипогонадотропная овариальная недостаточность связана с дефицитом веса или наличием пролактин-секретирующей аденомы гипофиза. Для выявления конкретного заболевания обычно используют компьютерную рентгеномалографию или магнитно-резонансную томографию. Клинические проявления заболеваний этой группы очень разнообразны. В терапии используются медикаментозные, лучевые и хирургические методы лечения. Овуляция может быть индуцирована гонадолиберинами или гонадотропинами при

первично-гипоталамическом уровне поражения и только гонадотропинами при первично-гипофизарной недостаточности.

Нормогонадотропную недостаточность яичников принято считать результатом центральных регуляторных нарушений. Однако проба с эстрадиолом показала интактность механизма положительной обратной связи у большинства больных, что позволило сформулировать представление о нормогонадотропной первично-овариальной недостаточности. Ее причинами могут быть генитальный эндометриоз, хронический аднексит, аутоиммунный оофорит. Диагноз аутоиммунного оофорита подтверждается с помощью гистологического исследования полученных при лапароскопии биоптатов яичников или определения фиксированных или циркулирующих аутовариальных аутоантител в крови. В некоторых случаях при нормогонадотропной ановуляции положительная обратная связь между яичниками и гипофизом повреждена (декомпенсированный сахарный диабет I типа, первичный гипотиреоз) или выражена чрезмерно (синдром поликистозных яичников, ожирение). Этиологическая и патогенетическая неоднородность нормогонадотропной овариальной недостаточности определяет разнообразие методов лечения: субкалорийная диета при ожирении, тиреоидные гормоны при гипотиреозе, интенсивная инсулинотерапия при сахарном диабете, антигонадотропные препараты при эндометриозе, системная энзимотерапия при аутоиммунном оофорите и т. д. У значительной части больных с нормогонадотропной овариальной недостаточностью овуляцию можно вызвать с помощью антиэстрогенных препаратов, например кломифенцитрата.

После завершения обследования в шести строках формулируется полный диагноз, повторяющий этапы диагностического процесса в обратном порядке («болезнь—синдром—симптом»).

- Первая строка обозначает название заболевания, явившегося конечным этапом и одновременно вершиной диагностики.

- Во второй строке указывается форма овариальной недостаточности (гипергонадотропная, гипогонадотропная, нормогонадотропная).

- Третья строка содержит данные о типе овариальной недостаточности (ановуляция или НФЛ).

- В четвертой строке перечисляются основные клинические проявления заболевания

(нарушения менструального цикла, степень недоразвития вторичных половых признаков, гирсутизм, лакторея, низкорослость, остеопороз и др.).

- Пятая строка указывает на наличие первичного или вторичного бесплодия. В зависимости от того, заинтересована женщина в беременности или нет, лечение может быть направлено или на восстановление полноценного овуляторного цикла, или на устранение нежелательных проявлений заболевания, например, гирсутизма при надпочечниковой или овариальной гиперандрогемии.

- Наконец, в шестой строке перечисляется сопутствующая патология. Она может оказывать существенное влияние на течение последующей беременности, развитие плода и исход родов.

Необходимо подчеркнуть, что ни одна из составных частей диагноза не предопределяет остальных, и каждая из них может оказать влияние на выбор оптимального метода лечения диагностированной формы гормональной недостаточности яичников. Отсутствие записи в первой строке указывает на то, что диагностический процесс не завершен. Иногда это связано с объективными причинами. Даже современные методы обследования далеко не всегда позволяют выяснить истинный характер гипоталамических нарушений. Если пустоты занимают строки со второй по пятую, значит были допущены погрешности в обследовании больной и/или осмыслении диагноза. Иногда последовательный диагностический процесс подменяется дорогостоящим определением гормонального «профиля» или «зеркала» без учета дня менструального цикла. Последующее лечение с обязательным применением экзотических пищевых добавок сомнительного состава и неведомого действия может продолжаться неограниченно долго. Тогда исходно молодую состоятельную женщину начинает волновать вопрос: что у нее закончится раньше, деньги или фолликулы? Если фолликулы, то в полном соответствии с принципом отрицательной обратной связи произойдет последнее в ее жизни повышение уровня гонадотропинов в крови.

WAVES OF GONADOTROPINS AND DIAGNOSTICS OF HORMONAL INSUFFICIENCY OF OVARIES

Potin V.V.