

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН

Н.Д. Фанченко, Т.Ю. Иванец,

ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, Москва



Фанченко Н.Д.,

ФГБУ «НЦАГиП
им. В.И. Кулакова»
Минздрав-
соцразвития
России, Москва

Н проблемы изучения и коррекции нарушений репродуктивной функции в настоящее время приобретают не только медицинское, социально-демографическое,

но и экономическое значение. Среди супружеских пар детородного возраста бесплодие во многих странах, в том числе и в России, достигает 15%. Женский фактор бесплодия составляет более 50% в структуре бесплодия у супружеских пар. Бесплодие является симптомом самых разнообразных нарушений соматического и психического здоровья и возникает на фоне системных заболеваний (эндокринных, инфекционных, аутоиммунных, психосоматических). К нарушению генеративной функции могут привести резкие изменения массы тела, повреждения ткани гонад в результате лечения онкозаболеваний (радиотерапия, химиотерапия), хронический стресс, интенсивные занятия спортом и т.д. [1, 5, 20].

Соответственно, перед клиницистами, занимающимися восстановлением репродуктивного здоровья с применением современных вспомогательных медицинских технологий (ВРТ), встала проблема диагностики конкретных причин бесплодия [1, 4]. Это потребовало разработки алгоритма обследования супружеских пар и лабораторного мониторинга процесса терапии [10, 13]. В данной статье основное внимание уделяется современным методам лабораторного обследования женщин, нуждающихся в восстановлении генеративной функции.

Гормональная регуляция менструального цикла

Нормальный менструальный цикл обеспечивается функционированием трех основных компонентов: аркуатных ядер гипоталамуса, гонадотрофов гипофиза и фолликулов яичников [14, 16, 18].

Аркуатные ядра секретируют в портальную систему гонадолиберин приблизительно один раз в час. Гонадолиберин, взаимодействуя со специфическими рецепторами, расположенными на поверхности гонадотрофов, стимулирует синтез, накопление и высвобождение лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. Высвобождение ЛГ и ФСГ из гипофиза происходит в импульсном режиме с частотой приблизительно 1 импульс в час [15, 16].

Гонадотропины в яичниках регулируют рост фолликулов и синтез половых гормонов. Половые гормоны яичника, в свою очередь, оказывают воздействие на гормон-секретирующую систему гипофиза, и тем самым, синхронизируют гормональные профили на протяжении менструального цикла [7]. В начале фолликулиновой фазы цикла вступившие в рост под воздействием ФСГ фолликулы яичника увеличиваются в объ-

еме, что сопровождается повышением концентрации секретируемого эстрадиола (Е2) [17]. Кроме того, растущие фолликулы начинают синтезировать ингибин. Этот процесс продолжается в среднем 12-14 дней. В свою очередь эстрадиол и ингибин непосредственно воздействуют на гонадотрофы гипофиза и ингибируют продукцию ЛГ и ФСГ (отрицательная обратная связь). Если концентрация эстрадиола в крови поддерживается выше некоторой пороговой величины — 700 пмоль/л приблизительно в течение 36-48 часов, то его ингибирующее действие на гонадотрофы гипофиза прекращается и эстрадиол начинает стимулировать возникновение овуляторного пика гонадотропинов. Этот так называемый эффект положительной обратной связи направлен на гонадотрофы гипофиза.

В ответ на увеличение концентрации гонадотропинов завершается созревание доминантного фолликула, происходит овуляция и начинается формирование желтого тела. В течение лютеиновой фазы менструального цикла концентрация гонадотропинов, циркулирующих в крови, приблизительно такая же, как и в фолликулиновую фазу. Прогестерон, вырабатываемый клетками желтого тела, а также ингибин воздействуют на гипоталамус и гонадотрофы гипофиза, тем самым опосредованно ингибируют развитие фолликулов [19].

Желтое тело, образующееся на месте разорвавшегося фолликула, играет роль самостоятельной эндокринной железы, основная функция которой заключается в продукции прогестерона, эстрогенов и ингибина. Максимальная активность желтого тела отмечается в середине лютеиновой фазы. В конце нефертильного цикла желтое тело регрессирует.

Установлено, что помимо ЛГ и ФСГ на функциональную активность гонад могут оказывать влияние пролактин, гормоны коры надпочечников и щитовидной железы.

Для обеспечения нормальной функциональной активности яичников необходим строго определенный уровень пролактина. Высокие концентрации этого гормона могут оказывать ингибирующее воздействие на процессы фолликулогенеза, снижать секреторную активность желтого тела.

Во многих случаях нарушения системы гипоталамус-гипофиз-гонады обусловлены патологией коры надпочечников. Часто наблюдается функциональная гиперандрогения, при которой повышается секреция дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) и тестостерона (Т), при этом нет изменений активности ферментов стероидогенеза [9, 12]. В отличие от функциональной гиперандрогении врожденная гиперплазия коры надпочечников (адреногенитальный синдром, АГС) возникает вследствие врожденных генетически обусловленных дефектов ферментных систем, обеспечивающих синтез кортизола (F). Если эти дефекты присутствуют, даже у гетерозиготных носителей соответствующих мутаций повышенное содержание андрогенов в крови сопровождается повышением уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОП). Диагностика АГС основана на измерении концентрации 17-ОП в крови после введения кортикотропина (проба с АКТП) [20].

Нарушения функции щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз), также являются факторами, препятствующими реализации репродуктивной функции как у мужчин, так и у женщин. Исходя из приведенных выше закономерностей для установления причин дисфункции яичников необходимо получение данных о концентрации таких гормонов как ЛГ, ФСГ, тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина, эстрадиола, тестостерона, гормонов коры надпочечников (кортизол, ДГЭА-С, 17-ОП) и гормонов щитовидной железы (трийодтиронин — Т3, тироксин — Т4 и их свободные формы).

Ановуляция и недостаточность лютеиновой фазы

Для дифференциальной диагностики овуляторных и неовуляторных менструальных циклов достаточно определения концентрации прогестерона в середине лютеиновой фазы цикла. При ановуляторном цикле сохраняются циклические кровотечения (менструации), но не происходит овуляции и формирования желтого тела, в связи с чем концентрация прогестерона значительно ниже нормативной.

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) — нарушение функциональной активности желтого тела — наблюдается у половины всех пациенток с дисфункцией яичников и характеризуется более низкой концентрацией прогестерона на 21-23 день менструального цикла по сравнению с таковой при наличии активно функционирующего желтого тела.

Однако, учитывая тот факт, что у здоровых фертильных женщин репродуктивного возраста далеко не все циклы могут быть овуляторными, при обнаружении низкой концентрации прогестерона определение уровня этого гормона необходимо повторить на 21-23 день трех последовательных менструальных циклов. Отсутствие выраженного повышения концентрации прогестерона в середине лютеиновой фазы трех последовательных менструальных циклов свидетельствует о НЛФ или ановуляции в зависимости от уровня прогестерона [5, 6, 11].

Для установления причин НЛФ или отсутствия овуляции необходимо определение концентрации ТТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, Е2, Т, F, ДГЭА-С и гормонов щитовидной железы (Т3, Т4) в раннюю (2-3 день) фолликулиновую фазу менструального цикла.

Выявленные и адекватно скорректированные нарушения функции щитовидной железы, как правило, приводят к восстановлению функции яичников и, тем самым, способности к репродукции.

При гиперпролактинемии пациентку направляют на соответствующее обследование для исключения или подтверждения наличия опухоли гипофиза. При проведении адекватной терапии и нормализации уровня пролактина способность к репродукции, как правило, восстанавливается. При нормальном уровне пролактина следует обратить внимание на концентрацию белковых (ЛГ, ФСГ) и стероидных (Е2, Т, F, ДГЭА-С) гормонов.

Высокий уровень гонадотропинов при низком уровне эстрадиола свидетельствует о первичном поражении гонад — ситуации, неблагоприятной для терапии. Наоборот, низкий уровень гонадотропинов указывает на центральный генез заболевания и позволяет предположить эффективность применения заместительной гормональной терапии.

Аменорея

Первым диагностическим тестом при аменорее для исключения беременности или опухолей является определение концентрации хорионического гонадотропина (ХГЧ).

Для выявления нарушений в системе гипоталамус/гипофиз необходимо определение концентрации пролактина, для исключения гиперандрогении — тестостерона и ДГЭА-С, а

для исключения патологии тиреоидной системы — концентрации ТТГ и гормонов щитовидной железы. Если результаты этих определений не отличаются от нормативных показателей, целесообразно провести пробу с прогестероном.

При первичной аменорее наиболее важным лабораторным тестом является определение ФСГ, т.к. первичные нарушения функции гонад сопровождаются высоким уровнем ФСГ в крови. Желательно одновременно определять и концентрацию ЛГ, так как повышенный уровень ЛГ позволит подтвердить диагноз, особенно если соотношение концентраций ЛГ/ФСГ <1. Соответственно, при первичной аменорее в крови должно быть низкое содержание эстрадиола.

При вторичной аменорее после исключения беременности необходимо провести те же исследования.

При олигоменорее обследование проводится или по алгоритму обследования регулярного менструального цикла, или по алгоритму обследования аменореи (в зависимости от срока последней менструации).

Алгоритм обследования бесплодных пар

Следует особо отметить, что лабораторное диагностическое обследование пациентов (супружеских пар), нуждающихся для восстановления фертильности в использовании вспомогательных репродуктивных технологий (стимуляция овуляции, искусственная инсеминация, экстракорпоральное оплодотворение) не может ограничиться только обследованием состояния репродуктивной системы. Известно, что бесплодие не заболевание, а состояние, являющееся симптомом многих соматических заболеваний и нарушений регуляторных процессов на уровне гипоталамуса.

Расширенный алгоритм первичного обследования бесплодных пациенток включает определение состояния репродуктивной системы (гонадотропины, эстрадиол, тестостерон), тиреоидной системы, адреналовой системы (кортизол, ДГЭА-С), соматотропной и пролактинсекретирующей функций гипофиза [10]. Кроме того, необходимо проведение исследования инфекционного статуса организма (наличие в крови специфических антител к инфекциям, передающимся половым путем) (см. таблицу 1) [20].

Включение в алгоритм обследования маркера СА-125 обусловлено тем, что стимуляция овуляции сопровождается активацией продукции эстрадиола пролиферативных процессов. Антиген СА-125 является маркером процессов пролиферации [2, 8].

При концентрации СА-125 >20 МЕ/мл вероятность развития синдрома гиперстимуляции яичников достаточно велика.

Таблица 1. Первичное обследование пациенток с нарушением репродуктивной функции.

1. Сбор анамнеза, бимануальное и УЗ исследование;
2. Эндокринное обследование в раннюю фолликулиновую фазу: ЛГ, ФСГ, ПРЛ, СТГ, Е2, Т, F, ТТГ, Т₃, Т₄;
3. При повышенном уровне базального Е2 -определение СА-125, повторное УЗИ репродуктивной системы
4. Эндокринное обследование в середине лютеиновой фазы: P, T, F;
5. Инфекционное обследование:
 - 1) Общеклиническое исследование отделяемого мочеполовых органов (мазок);
 - 2) Бактериологический анализ отделяемого мочеполовых органов;
 - 3) Определение антител к ВПГ, ЦМВ, токсоплазме, вирусу краснухи, хламидиям.

При обнаружении отклонений — дополнительное обследование и/или назначение соответствующего лечения. Контрольные исследования после лечения.

Проблемы, возникающие при интерпретации результатов лабораторных исследований

Чаще всего эти проблемы связаны с ошибками на преаналитическом этапе обследования. Секреция многих гормонов (пролактин, АКТГ, ТТГ, кортизол) имеет суточный (циркадный) ритм, поэтому взятие крови необходимо осуществлять в определенное время (как правило, в 8-9 часов утра). У молодых мужчин секреция гонадотропинов также имеет суточный и почасовой (цирхоральный) ритм секреции. При однократном взятии крови возможно попадание как на максимальное, так и на минимальное содержание гормона в данной пробе. Нередко при диагностике гипо- и гипергонадотропных состояний содержание гонадотропинов в крови соответствует нижним или верхним значениям «нормы», что вызывает недоумение у клиницистов и недоверие к работе лаборатории и качеству тест-систем [3]. В этих случаях во избежание диагностических ошибок необходимы повторные определения концентрации ЛГ и ФСГ или определение содержания гормонов в смешанной пробе, полученной от 2-кратного взятия крови с интервалом 30 минут. При интерпретации лабораторного обследования необходимо учитывать возможную фармакотерапию пациента. Так, нейролептики, трициклические антидепрессанты снижают уровень ФСГ и увеличивают концентрацию пролактина в сыворотке. Низкий уровень тестостерона может быть связан с терапией эстрогенами, глюкокортикоидами, гипотиреозом. Гиперпродукцию тестостерона вызывают бромкриптин и рак предстательной железы. Высокий уровень эстрадиола может быть обусловлен гипертиреозом. Гиперпролактинемии часто обнаруживают при стрессе, гипотиреозе и хронических заболеваниях почек.

Определенные трудности возникают при интерпретации результатов. Лабораторный мониторинг пациента желательно осуществлять в одной и той же лаборатории для того, чтобы избежать некорректного сравнения результатов, полученных на разном оборудовании, разными методами с использованием различных реагентов. С осторожностью следует интерпретировать пограничные значения, поскольку любой лабораторный метод имеет свою вариабельность. В ряде случаев даже у здоровых людей выявляются показатели, выходящие за пределы референсных значений.

Современные знания закономерностей функционирования репродуктивной системы позволили не только понять механизмы нарушений генеративного процесса, но и разработать адекватные лабораторные методы их диагностики и мониторинга. Более того, во многих случаях постановка правильного диагноза невозможна без соответствующих лабораторных исследований. Современные технологии предоставляют клиницистам спектр диагностических методов, позволяющих достоверно и быстро решать проблемы выбора эффективной терапии. Затруднения, возникающие при интерпретации результатов исследований, чаще всего связаны с преаналитическим этапом анализа и с упрощенной трактовкой референсных (нормативных) пределов. В настоящее время лабораторная служба практически на всей территории страны имеет возможности для своевременного и достоверного выявления нарушений генеративной функции и мониторинга терапии.

Ссылки на литературные источники сохраняются в издательстве и высылаются по просьбе читателей.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НА ТРОМБОФИЛИЮ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Т.В. Вавилова,^{1,2} О.В. Сироткина,^{1,3}

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,

² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России,

³ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова



Вавилова Т.В.,

Северо-Западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова,
Всероссийский центр экстренной
и радиационной медицины
им. А.М. Никифорова МЧС России

Среди сердечно-сосудистой патологии важное место отводится венозным тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям (ВТЭО), которые объединяют несколько клинических форм: тромбоз глубоких вен (ТГВ), подкожных вен (тромбофлебит) и тромбоз легочных артерий (ТЭЛА). ВТЭО являются мультифакторными заболеваниями

[1]. Риск их развития связан с комплексом наследственных и приобретенных причин. К сожалению, отчетливых статистических данных, популяционных исследований или регистров в Российской Федерации не существует. Международные исследования и регистры определяют ежегодную частоту возникновения ВТЭО, как 50-70 новых случаев заболевания на 100 000 населения. По другим данным в Северной Америке и Европе возникает 100-160 случаев ТГВ на 100 000 населения в год, 20 случаев симптомной и нефатальной ТЭЛА и 50 случаев фатальной легочной эмболии, найденной на секции [2]. Прогресс в развитии патофизиологии, молекулярной биологии, фармакокинетики и фармакогенетики позволяет говорить о необходимости персонализированного подхода к диагностике и терапии во многих областях медицины, в том числе — ВТЭО [3]. Разумное сочетание применения обобщенных рекомендаций и индивидуальной оценки состояния больного, особенностей его метаболизма, восприятия влияния окружающей среды и индивидуальных факторов риска дает оптимальный эффект