

Современные подходы к лабораторной диагностике фертильности

И. И. Гузов

Генеральный директор

Клиники и лаборатории ЦИР

<http://www.cironline.ru>

<http://www.cirlab.ru>

Москва, 8 октября 2007



Масштаб проблемы

- Бесплодие в семье – 15-20% супружеских пар
- Привычное невынашивание беременности – 5-8% супружеских пар
- Синдром поликистозных яичников – 6-15% женщин
- Неклассическая форма адреногенитального синдрома – 2% женщин (1:55)
- Снижение фертильности у мужчин – 5-8%



Обследование при СПКЯ

- Наличие сопутствующих метаболических нарушений: более 50% женщин с СПКЯ
- 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 СПКЯ

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



СПКЯ и беременность

- Повышение риска
 - Гестационного сахарного диабета
 - Гипертонии при беременности
 - Нефропатии
 - Преждевременных родов



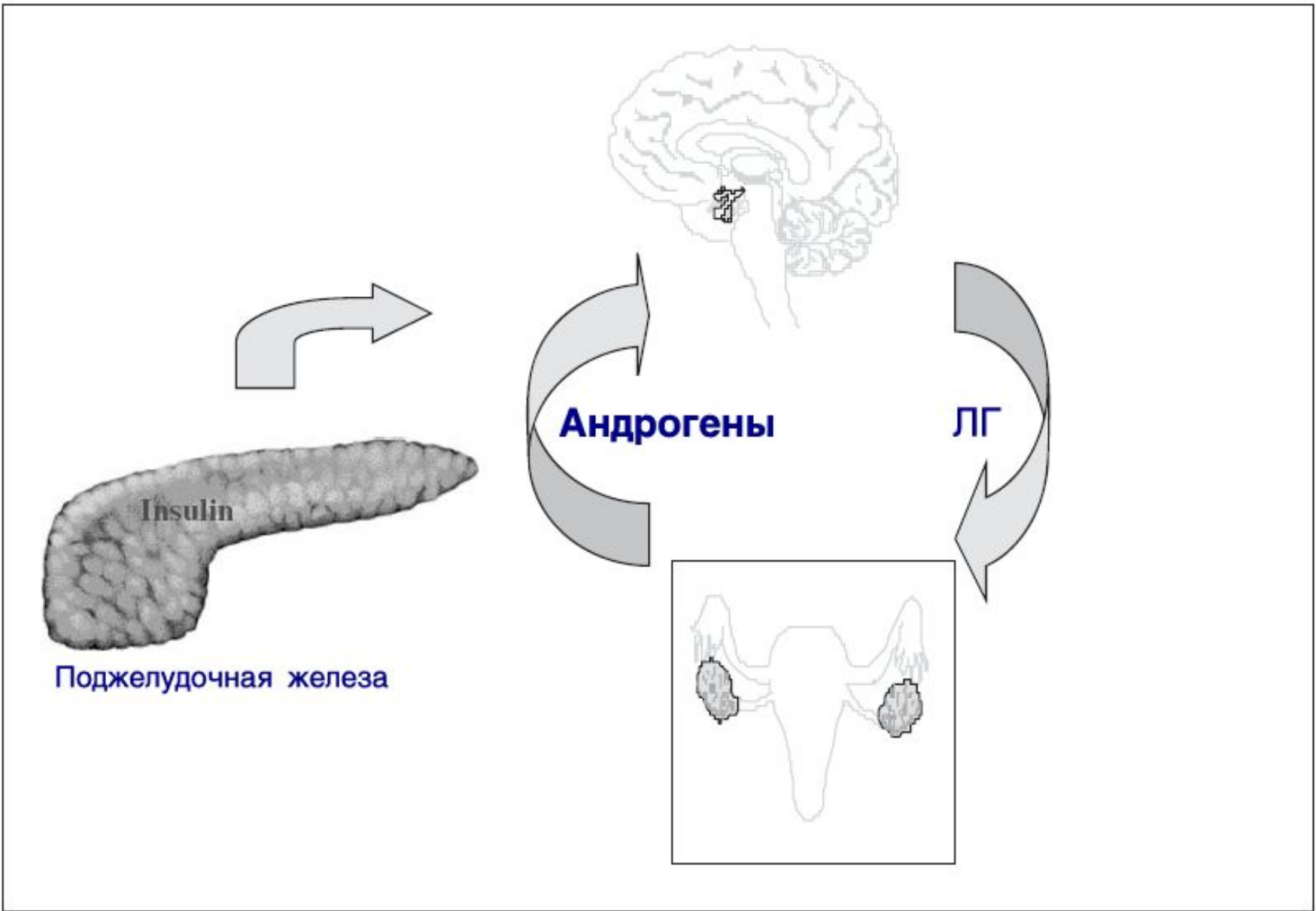
Обследование при СПКЯ

- На фоне хронической ановуляции развивается риск гиперплазии эндометрия, кровотечений, рака эндометрия
- Инвазивные вмешательства при такой патологии (гистероскопия, выскабливание) являются самостоятельным фактором риска нарушений фертильности (воспалительные процессы, бесплодие, внематочная беременность)



Обследование при СПКЯ

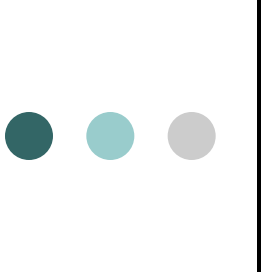
- Сопутствующие метаболические нарушения являются фактором риска развития тромбозов на фоне гормональной контрацепции





Обследование

- Привычный подход:
 - минимальное гормональное обследование (тестостерон, ЛГ, ФСГ, 17-гидроксипрогестерон) + 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



Биохимические анализы при СПКЯ

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

Цели лечения групп риска

| Талия | АД | Глюкоза | Липиды | С-РБ |
|-----------------------------------|---------|--|--|----------|
| 89 см (Б, Ч) 79 см (Аз.) | <130/85 | <90 мг/дл натощак <150 мг/дл через 2 ч после нагрузки | ЛВП > 50 мг/дл ЛНП < 130 мг/дл | <2 мг/дл |



Инсулинорезистентность

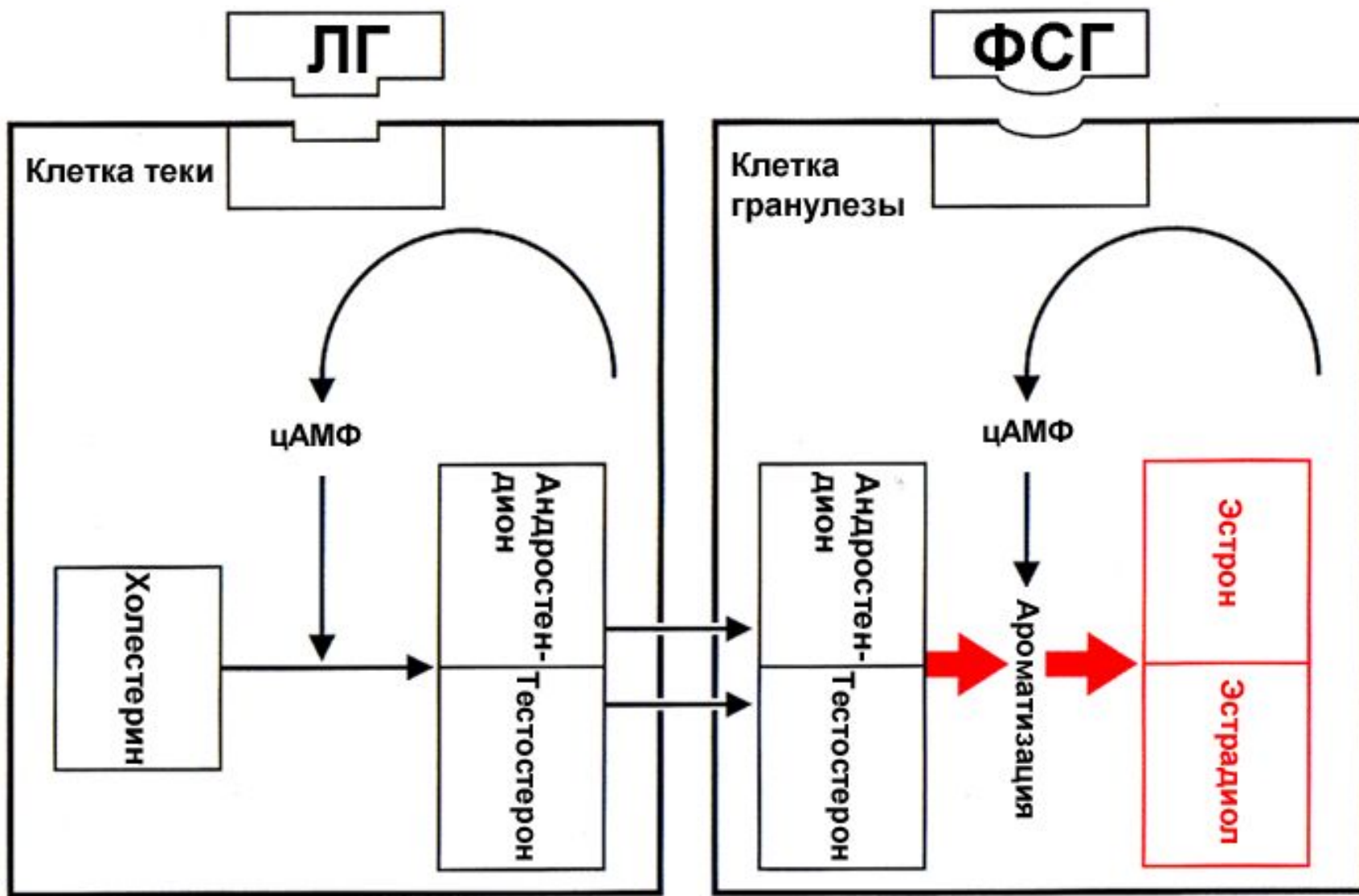
- Вместо однократного измерения инсулина натощак – динамическая проба (вместе с ГТТ): натощак, через 1 часа, через 2 часа
- Пиковые значения инсулина:
 - >300 мкМЕ/мл – тяжелая гиперинсулинемия
 - 150-300 мкМЕ/мл – умеренная гиперинсулинемия
 - 80-150 мкМЕ/мл – слабая гиперинсулинемия



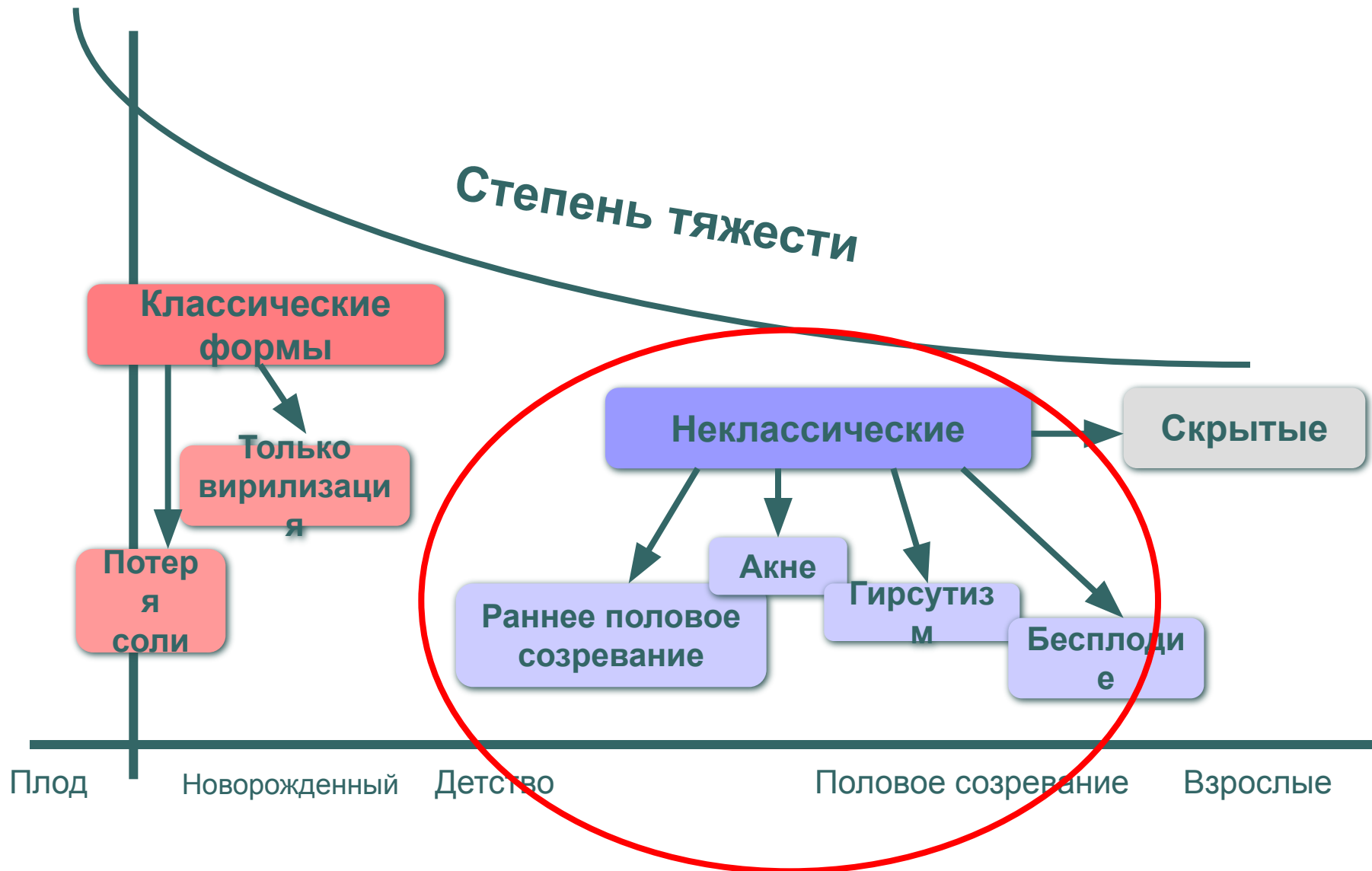
Гормональное обследование

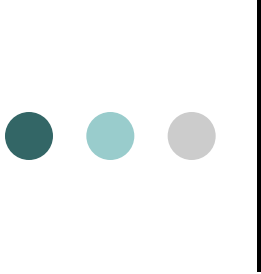
- ▣ Расширенная панель стероидных гормонов:
 - тестостерон
 - эстрадиол
 - эстрон (риск гиперплазии и рака эндометрия!)
 - андростендион
 - 17-ОН-прогестерон
 - ДЭА-С
 - SHBG
 - эстрадиол/прогестерон в лютеиновую фазу
- ▣ Нельзя полагаться на однократно полученные результаты
 - Пример: для подозрение 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?)

Стероидогенез в яичнике



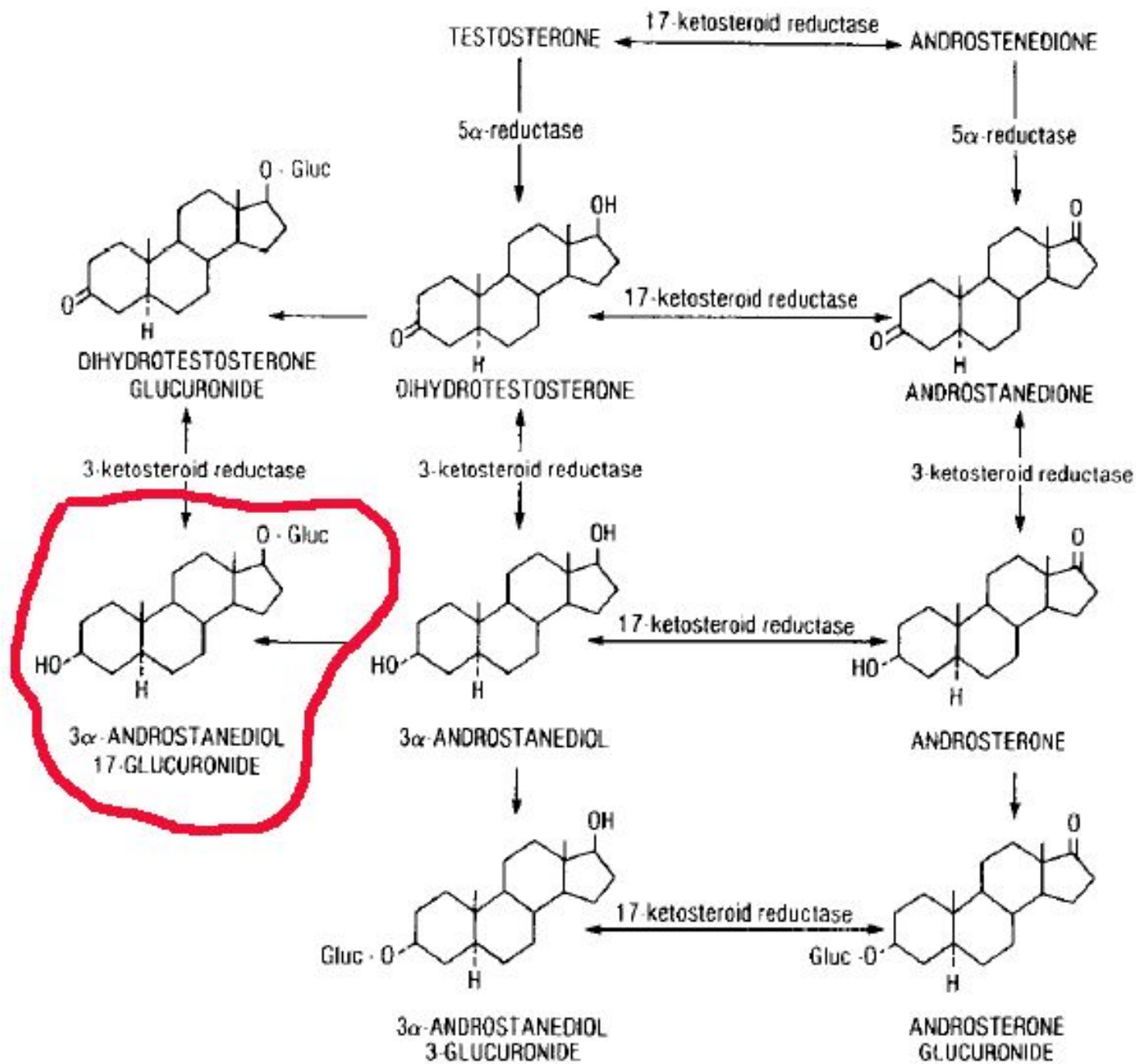
Клинические формы дефицита 21-гидроксилазы

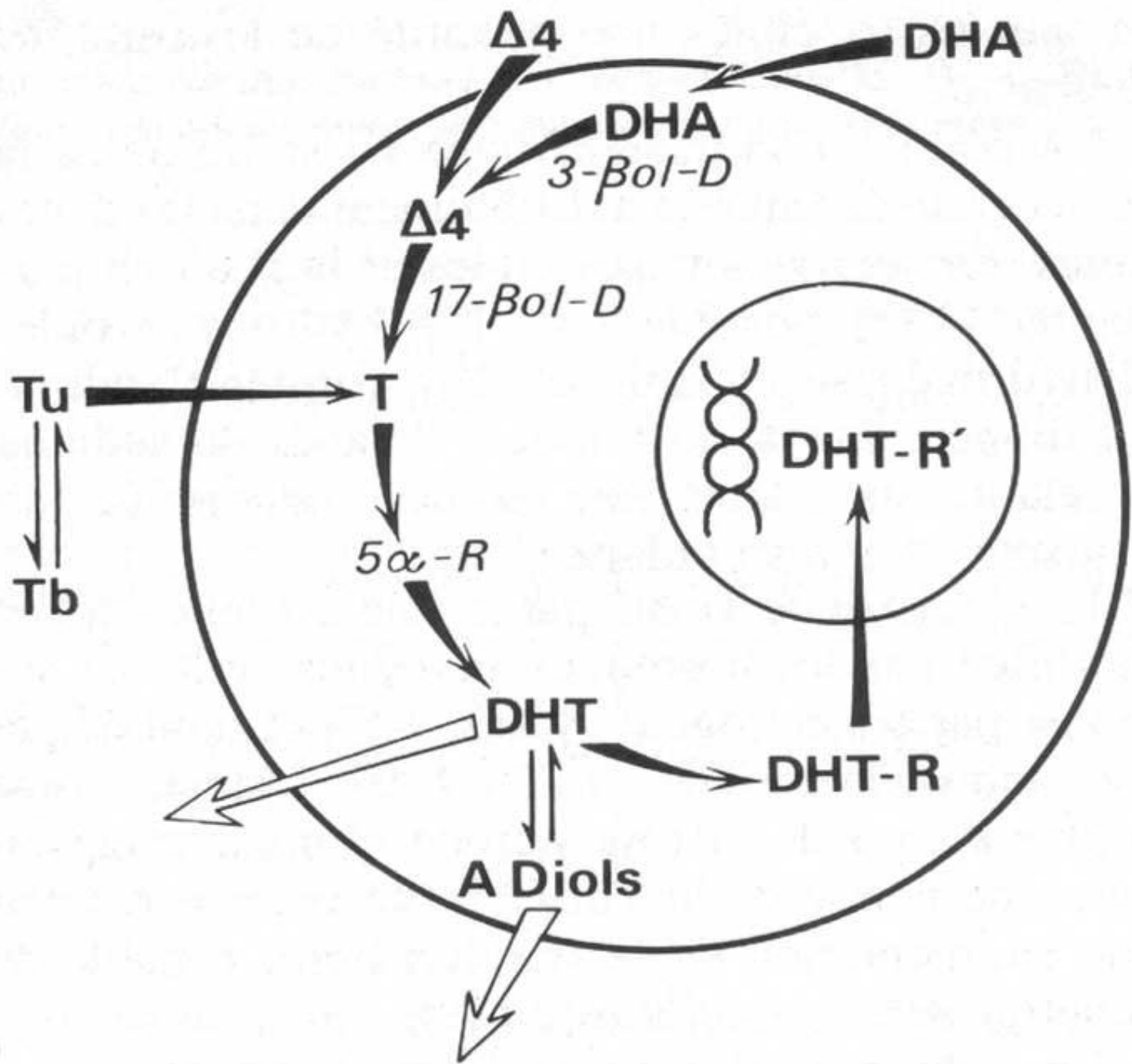




Гормональное обследование

- Одновременное повышение ДЭА и ДЭА-С – хорошая корреляция с акне у подростков (лучше, чем при определении тестостерона и андростендиона)
- Андростандиол-глюкуронид: хорошая корреляция со степенью гирсутизма и активностью 5-альфа-редуктазы – диагностика периферических форм гиперандрогении – ключ к назначению правильной терапии

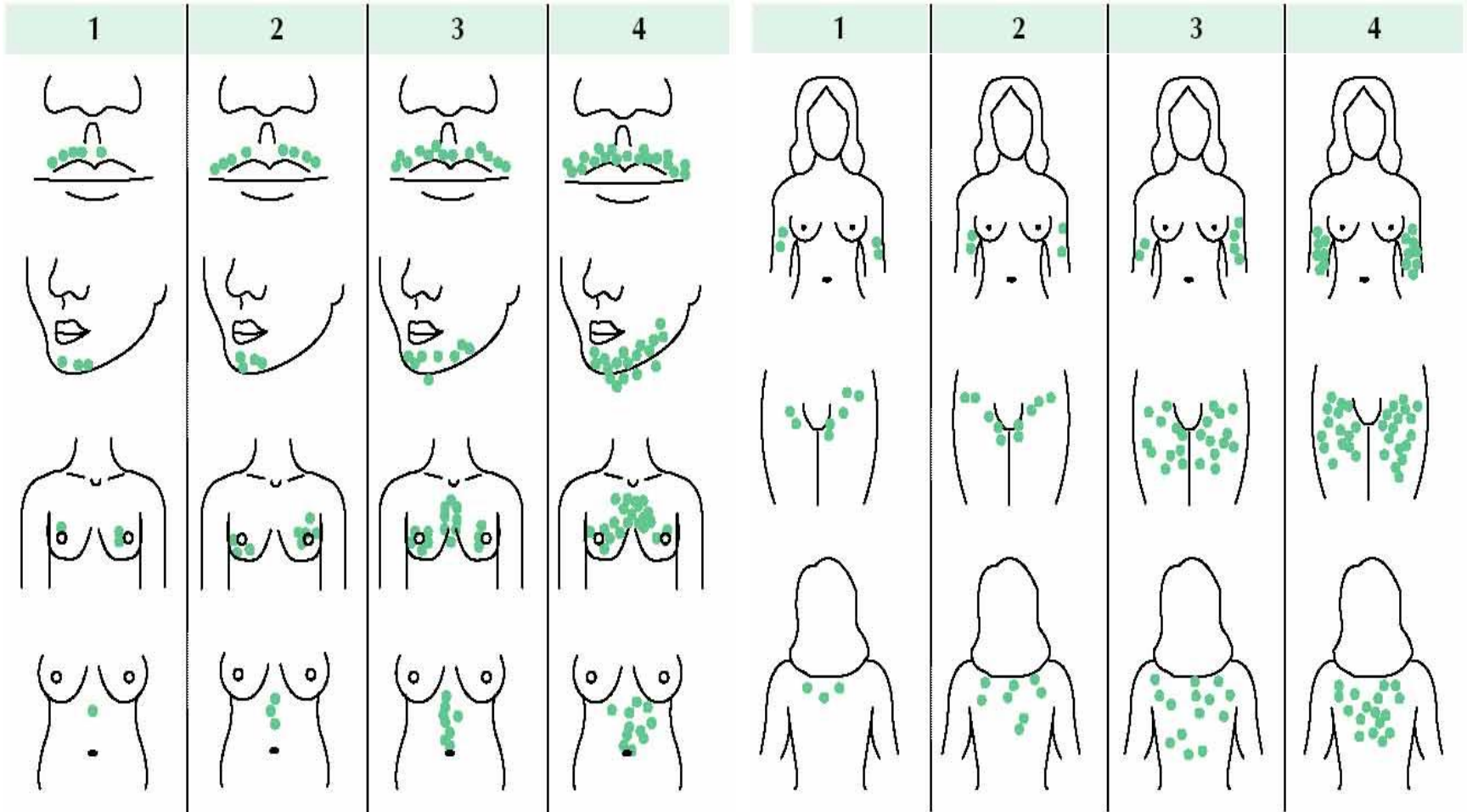




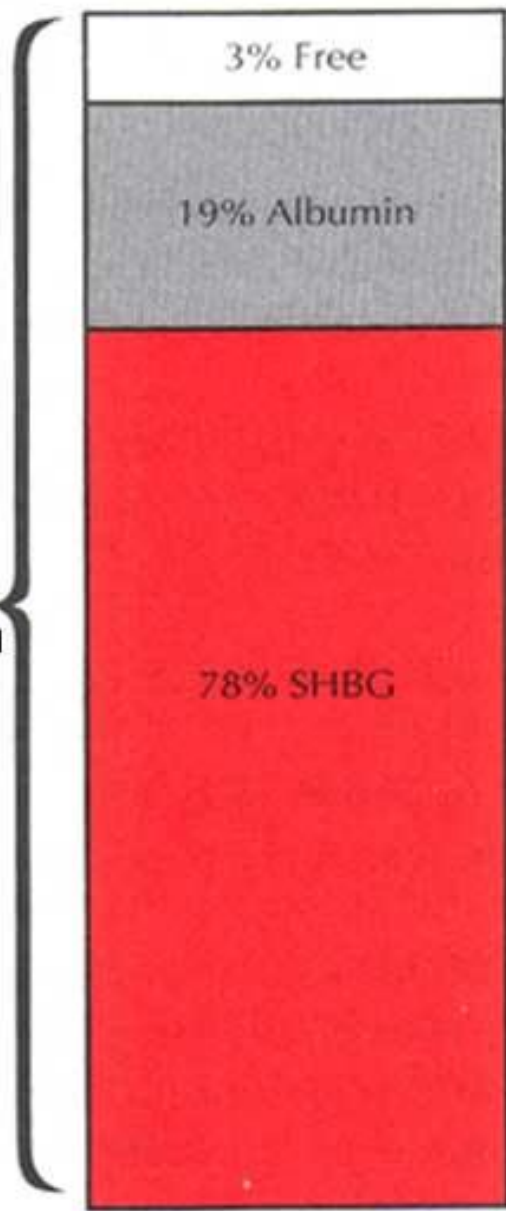
| Клинические проявления | Продукция тестостерона (мкмоль/сут) |
|---|--|
| Здоровые женщины | 0,9±0,15 |
| Усиление оволосения на теле на лице | 1,3±0,08 1,8±0,35 |
| Нарушения цикла | 3,1±0,4 |
| Гипертрофия клитора | 4,2±1,0 |
| Мышечная гипертрофия и/или плешивость | 13,2±1,2 |

Гирсутизм: полуколичественная оценка по Ferriman-Gallwey

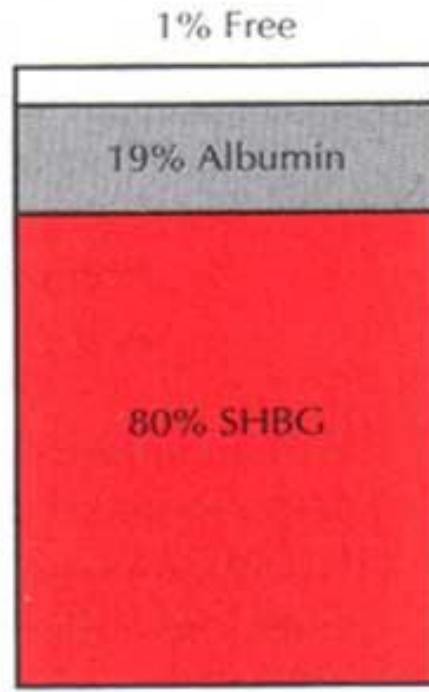
Патологическое число > 8



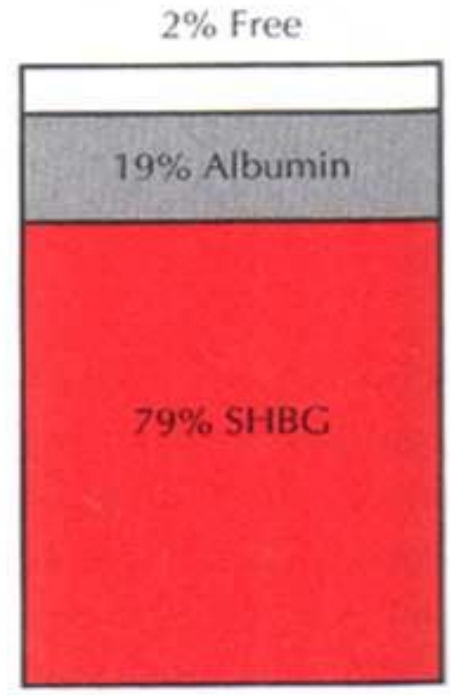
Общий
тестостерон
плазмы



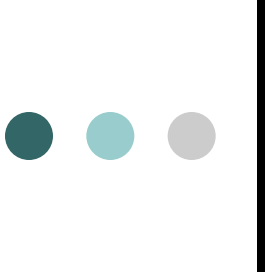
Мужчины



Нормальные
женщины

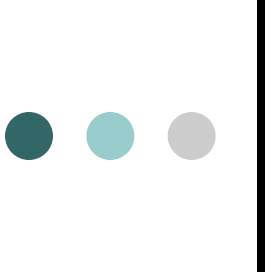


Гирсутизм



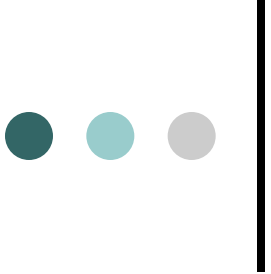
Молекулярно-генетическое исследование (кандидатные гены при СПКЯ)

| | |
|----------------------|-------------------------------|
| FBN3 | Фибриллин 3, функция яичников |
| SHBG | Биодоступность SHBG |
| AR | Рецептор андрогенов |
| Calpain-10 | Инсулинорезистентность |
| CYP-21 | Регуляция и функция стероидов |
| Рецептор дофамина D3 | Регуляция гонадотропинов |



Молекулярно-генетическое исследование (кандидатные гены при СПКЯ)

| | |
|-------------|--|
| FSH β | Регуляция гонадотропинов |
| IGF2 | Инсулинорезистентность |
| IRS1 | Инсулинорезистентность |
| IRS2 | Инсулинорезистентность |
| PON1 | Фермент параоксоназа, локализованный на липопротеинах высокой плотности (хроническое воспаление) |



Прямые маркеры функции и функционального резерва яичников

- Ингибин
- Активин
- Анти-Мюллеровский гормон
- Фоллистатин (нейтрализует биологическую активность активина, что приводит к усилению продукции яичниковых андрогенов и усилению инсулинорезистентности)



Ингибин

Ингибин-А

Альфа-Бета_А

Ингибин-В

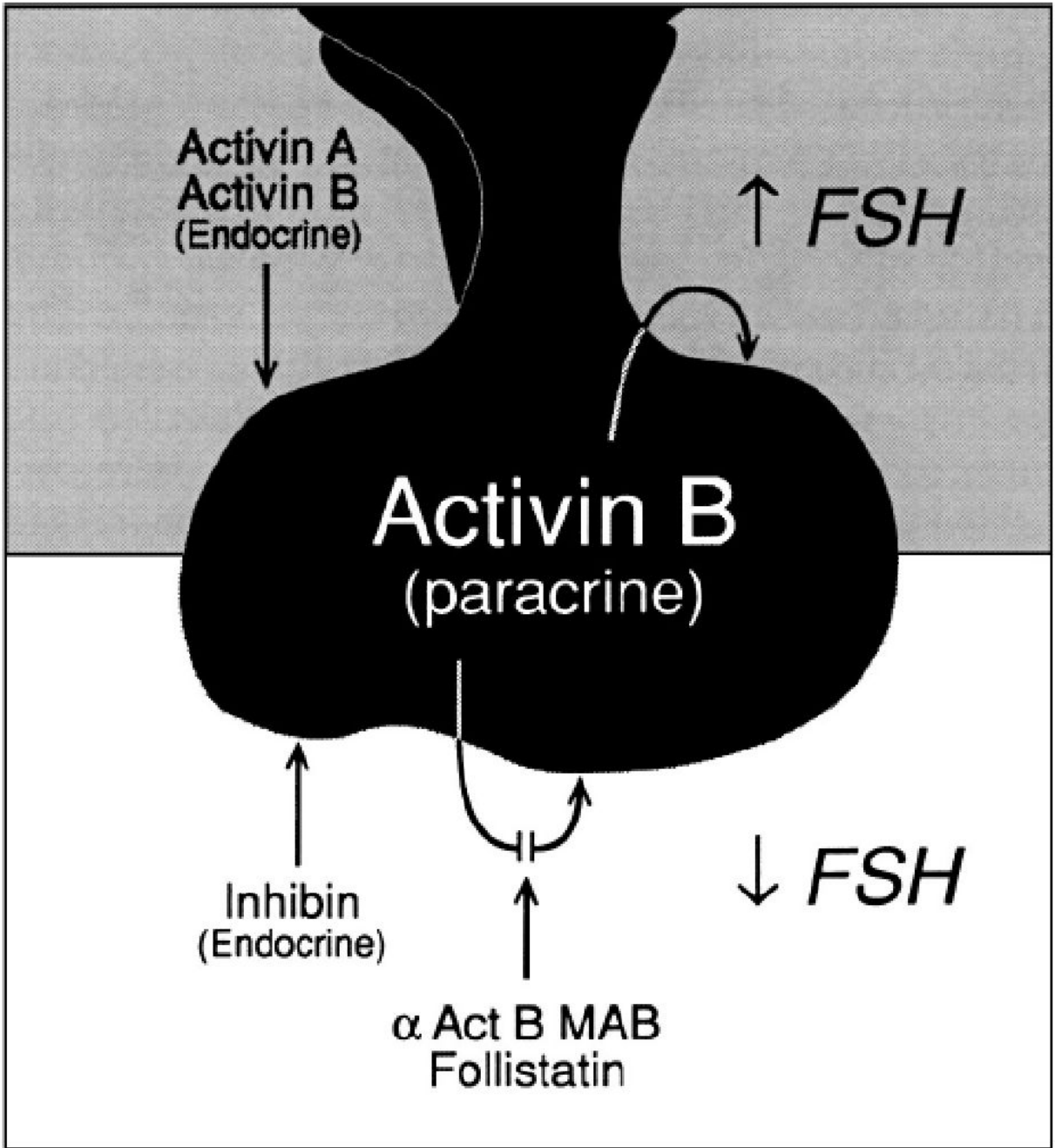
Альфа-Бета_В

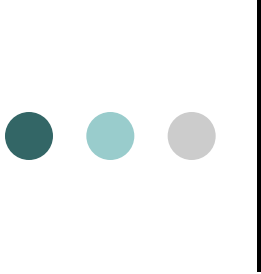


АКТИВИН

- Состоит из двух цепей, идентичных бета-субъединицам ингибина

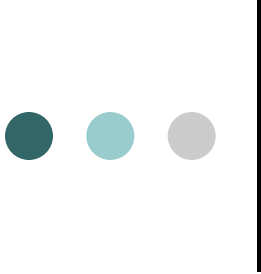
| | |
|------------|--------------------------------------|
| АКТИВИН-А | Бета _А -Бета _А |
| АКТИВИН-АВ | Бета _А -Бета _В |
| АКТИВИН-В | Бета _В -Бета _В |





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 СПКЯ 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



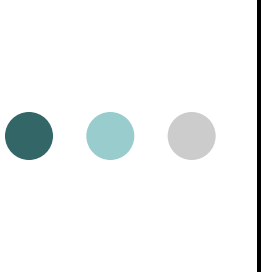
Расширенный EFORT-тест

- **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



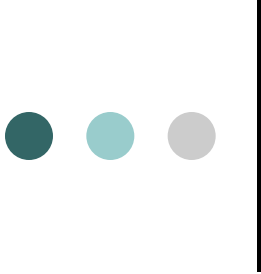
Показания к проведению EFORT-теста

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



Задачи лабораторной диагностики 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!