

Принципы гормонального анализа в лечении бесплодия: показания, интерпретация результатов, ошибки (клиническая лекция)

М. Б. Аншина

Центр репродукции и генетики «ФертиМед», г. Москва

Резюме: в статье систематизированы клинические и лабораторные данные, свидетельствующие об эндокринных расстройствах, приводящих к бесплодию, или сопутствующих ему. Даны рекомендации по рационализации и минимизации числа лабораторных анализов на этапе обследования пациентов с бесплодием.

Ключевые слова: бесплодие, эндокринология, лабораторный анализ

Введение

Гормональные или эндокринные нарушения могут быть как самостоятельной причиной бесплодия, так и фактором, сопутствующим любой другой его причине. В силу этого, оценка гормональной нормы или патологии является одной из обязательных задач, встающих перед врачом при обращении к нему бесплодной супружеской пары.

Богатство клинической картины эндокринных нарушений позволяет уже при первом знакомстве с пациенткой сформировать гипотезу, то есть с высокой степенью вероятности предположить отсутствие или наличие тех или иных отклонений в ее гормональном статусе. В свою очередь, широкий спектр лабораторных методов дает возможность объективно измерить содержание гормонов в моче или крови пациента и тем самым подтвердить или опровергнуть выдвинутую гипотезу. Но именно разнообразие и доступность методов количественного определения гормонов привели к явному смещению акцентов от клинической картины к лабораторной диагностике, что повлекло за собой неоправданно частое и хаотичное назначение **лишних** лабораторных исследований и неизбежное в таких случаях разочарование в результатах и возможностях лабораторной диагностики в целом. С другой стороны, пренебрежение клинической частью диагностического процесса, неумение сопоставлять и интерпретировать клинические и лабораторные данные, приводят к неверной оценке всей клинической ситуации и как следствие – выбору неверной тактики ведения пациентов.

Цель настоящей публикации – попытаться сбалансировать лабораторные и клинические подходы к диагностике и лечению бесплодия, показав их возможности и ограничения.

В целом, лабораторный анализ преследует цели:

- помощь в постановке диагноза
- контроль эффективности лечения

Применительно к категории пациентов с бесплодием к лабораторной диагностике приходится прибегать для:

- установления причины бесплодия
 - *оценка фертильности эякулята*
 - *гормональная диагностика*
 - *диагностика инфекций*
- оценки общего состояния здоровья с целью определения противопоказаний к лечению бесплодия или необходимости предварительного лечения
 - *клиническая, биохимическая, цитологическая лабораторная диагностика и т.д.*

В этой лекции мы остановимся только на гормональной лабораторной диагностике.

Задачи лабораторной гормональной диагностики

- подтверждение или опровержение факта гормональных нарушений, как возможной причины бесплодия
- контроль эффективности коррекции гормональных нарушений
- гормональный мониторинг индукции овуляции или суперовуляции, а также беременности

Этапы гормональной диагностики

Доаналитический этап:

- Клиническая оценка гормонального статуса пациентки = определение показаний к лабораторным исследованиям
- Взятие материала для последующего лабораторного исследования

Аналитический этап:

- Лабораторный анализ

Послеаналитический этап:

- Регистрация результатов
- Интерпретация результатов

На каждом из этапов возможны ошибки, нередко имеет место сочетание ошибок на нескольких этапах, что мы попытаемся проиллюстрировать примерами из практики. Хотим подчеркнуть, что все упомянутые больные проходили лечение в ведущих медицинских учреждениях, а все анализы выполнены в ведущих лабораториях г.Москвы.

1. **Больная Б.**, 29 лет, первичное бесплодие неясного генеза в течение 8 лет. Больная идеально сложена, никаких признаков нарушения менструальной функции или иных эндокринных расстройств. Нет галактореи, гирсутизма. В течение 1,5 лет многократно производилось определение в крови гормонов, в том числе пролактина (ПРЛ) и гормона роста (СТГ). Результаты (до и в процессе лечения):

ПРЛ (норма до 530) - **688/ 875/ 211/ 446/ 654**

СТГ (норма до 10) - **54/ 10/ 26/ 5/ 17/ 43/ 4**

Остальные гормоны (ФСГ, ЛГ, Е2, Прог, Тест, ТТГ, Т3, Т4) в норме.

В связи с обнаруженным повышением ПРЛ и СТГ, дважды производились КТ и МРТ черепа; патологии не выявлено; назначен парлодел, на фоне которого содержание гормонов никак не менялось.

Вопросы, которые встают при разборе этого случая:

- Какие были показания к назначению анализов крови на гормоны вообще и на СТГ и ПРЛ в частности?

Ответ: никаких.

- На каком основании у пациентки без каких либо признаков акромегалии и при наличии резких скачков в концентрации СТГ (54, 4) была заподозрена опухоль гипофиза и назначены соответствующие исследования - МРТ, КТ да еще двукратно?

Ответ: оснований для подозрения на наличие у больной аденомы гипофиза не было, поскольку опухоль сопровождается **постоянно** повышенной секрецией СТГ, колебания его концентрации в указанном диапазоне при опухоли невозможны. Вопиющее несоответствие лабораторных данных клинике и абсурдность полученных цифр должны были заставить врача заподозрить либо дефект взятия материала, либо дефект в проведении самого анализа. Он обязан был задаться вопросом:

- Каковы были условия взятия крови на анализ?

Ответ: кровь для анализа у пациентки брали в разное время суток (от 9 до 16 часов), как правило, после еды. Она никем не была предупреждена о необходимости сдавать кровь утром, натощак.

Таким образом, мы имеем случай

- *Ошибки в определении показаний*
- *Ошибки взятия материала*
- *Ошибки интерпретации результатов*, связанной с явным смещением внимания и доверия в сторону лабораторных, а не клинических данных.

Во что это вылилось для пациентки? В 1,5 года жизни и большую сумму денег, впустую потраченных на абсолютное ненужное обследование и лечение.

Из всех трех ошибок самой драматичной, именно в силу кажущейся на первой взгляд безобидности, оказалась первая – ошибка в определении показаний к исследованию крови на гормоны. С этого началась вся цепь последующих ошибок врачей и мытарств пациентки. Повторимся: у этой пациентки не было никаких оснований для определения концентрации каких бы то ни было гормонов, тем более СТГ.

2. Анализ крови из одной пробирки в двух разных лабораториях:

ФСГ	13.7	4.2
ЛГ	5.6	6.8
ПРЛ	264	543
Е2	141	92
Прог	5.2	17.2
ДЭА	2677	4953
- сульф.		

Совпадение результатов определения ЛГ можно признать приемлемым. Остальные представляются показателями разных пациентов, что, кстати, не исключено, как один из вариантов лабораторной ошибки – перепутывание пробирок или регистрационных записей на любом этапе: до, после и во время проведения анализа.

Анализ крови из одной пробирки в двух разных лабораториях:

ХГ	14	87
----	----	----

Анализ крови из одной пробирки в двух разных лабораториях:

FE	3.3 (норма 6.3-17.6)	29.2 (норма: 13.7 – 26.3)
Hb	151 (норма 120-160)	116 (норма 120-160)

Все это примеры *ошибки в выполнении анализов*. При этом в одном случае речь идет о простейшем из них – определении содержания гемоглобина. Для данного конкретного случая важно, что непосредственно от результатов анализа и только от него зависело дальнейшее лечение гематологического больного. В лабораторию кровь поступила в двух пробирках под разными фамилиями, поскольку у врача возникли сомнения в правильности предыдущих анализов (слепой контроль). Остальное в комментариях не нуждается.

3. Больная М., 26 лет, вторичное бесплодие, трубный фактор; никаких признаков эндокринных нарушений; полное отсутствие гирсутизма и других признаков гиперандрогении; больной назначены и проведены следующие исследования (дважды):

- 17 КС (норма до 62) – **34/22**
- Тестостерон (норма до 0.9) - **0.6/0.4**
- ДЭА-сульф. (норма до 2300) – **3690/4210**

Здесь мы видим взаимоисключающие результаты: содержание в моче 17-КС не может быть нормальным при повышенном уровне сывороточного ДЭА-сульф. Отсутствие у

больной признаков гиперандрогении с одной стороны, частота завышенных результатов ДЭА-сульфата с другой позволяют предположить, что в этом случае имеет место лабораторная ошибка при определении уровня ДЭА-сульф. Если бы врач не назначил исследования, к которым у больной не было никаких показаний, ему не пришлось бы ломать голову, пытаясь интерпретировать полученные данные, а затем объяснять пациенту, почему он их игнорирует,

В данном случае имеют место две ошибки:

Ошибка в определении показаний

Ошибка анализа (скорее всего, связанная с дефектом реактивов, поскольку завышенные показатели ДЭА-сульф. разные лаборатории выдают очень часто).

4. Больная М., 35 лет, вторичное бесплодие, мужской фактор. Никаких признаков эндокринных расстройств или нарушений менструального цикла. Больной назначено стандартное для данного учреждения трехкратное исследование гонадотропных и половых гормонов на 5, 14, 23 дни цикла и однократное гормонов щитовидной железы, кортизола и тестостерона.

ФСГ - 9.7/ 4.0/ 13.4

ЛГ - 4.3/ 6.6/ 16.7

ПРЛ - 478/ 273/ **687***

E2 - 133/ 267/203

Прог- 0.3/ 0.4/ **4.5*** (14-45)

ТТГ - 3.22

Т3 - 2.15

Т4 - 88

Корт - 742 (750)

Тест - **3.1*** (2.9)

Заключение: ановуляция, гиперпролактинемия, гиперандрогения.

Назначение: дексаметазон, парлодел

Однако прицельное обследование показало, что у пациентки 35-дневный овуляторный менструальный цикл, все обнаруженные отклонения связаны с «непопаданием» в соответствующие фазы цикла при взятии крови на анализ по стандартной схеме. Бессмысленность самого подхода - трехкратного «по циклу» определения гормонов – даже не приходится комментировать.

В данном примере имеют место:

- *Ошибка в определении показаний*
- *Ошибка взятия материала*
- *Ошибка интерпретации результата*

Бессмысленность самого подхода - трехкратного «по циклу» определения гормонов – даже не приходится комментировать.

5. Больная С., 32 года, вторичное бесплодие, нерегулярный менструальный цикл. В момент обращения к врачу задержка на 2 недели; из сосков обеих молочных желез – капельное отделяемое молозива.

ПРЛ – **1934** (норма до 530)

ФСГ - 7.4
ЛГ - 11.2

Заключение: гиперпролактинемия
Назначен парлодел

Больная К., 29 лет, вторичное бесплодие, нерегулярный менструальный цикл, в момент обращения к врачу задержка на 2 недели; из сосков обеих молочных желез – капельное отделяемое молозива.

ПРЛ - 1723
ФСГ - 0.72
ЛГ - 0.44

Заключение: гиперпролактинемия
Назначен парлодел

Эти случаи интересны сходством пациентов в клинической картине, повышении уровня пролактина, заключении врача и назначении лечения.

Однако, при внимательном взгляде на результаты определения гормонов (ПРЛ, ФСГ, ЛГ), становится понятно, что в первом случае имеет место противоречие – столь значительное повышение уровня ПРЛ должно было бы привести к подавлению секреции ФСГ и ЛГ. Такое противоречие может быть объяснено либо транзиторным всплеском ПРЛ, либо лабораторным дефектом его определения. Полученные показатели не могут служить объяснением нерегулярности менструального цикла у данной пациентки, также как назначенное лечение нельзя считать ни обоснованным, ни правильным. Врач обязан был повторить исследование. Т.о., в данном случае была допущена

- *Ошибка анализа*
- *Ошибка интерпретации*

В случае с пациенткой К. на первый взгляд полученные показатели конкордантны, поскольку повышение уровня ПРЛ сочетается с низкими показателями ФСГ и ЛГ, что рассматривается как патогенетический механизм нарушения менструальной функции при гиперпролактинемии. Однако оказалось, что больная в момент взятия у нее крови на анализ была беременна. Именно при беременности точно так же наблюдается повышение уровня ПРЛ и снижение секреции гонадотропинов. В данном случае имела место

- *Ошибка интерпретации*, связанная либо с незнанием этого факта, либо с упущением вероятности еще одного толкования полученных результатов. Назначение парлодела и в этом случае неверно.

7. Следующий пример касается не практической, а научной работы. В процессе выполнения докторской диссертации автор изучал гормональный профиль (ФСГ, ЛГ, эстрадиол) больных раком яичников. Контрольную группу составили женщины, проживавшие в доме престарелых.

Оказалось, что средний уровень ЛГ в контрольной группе составляет 122 мМед/мл, эстрадиол 127 пг/мл, в то время как в исследуемой – 80 мМед/мл и 26 пг/мл соответственно. Разница достоверна. Был сделан вывод: недостаточное подавление секреции ЛГ при высоком уровне эстрадиола в менопаузе - этиологический фактор развития рака яичников.

Однако, при изучении индивидуальных показателей сразу стало понятно, что средние значения сывороточного ЛГ и эстрадиола оказались завышенными из-за резко повышенного их содержания всего у двух женщин.

ЛГ	эстрадиол
- 34	51
- 77	27
- 81	13
- 54	43
- 67	46
- 1176	764
- 1789	1322
- 92	38
- 97	32
- 85	28
- и т.д.	

Здесь не обсуждается корректность статистической обработки данных. Хотим обратить внимание на другое: эти показатели принадлежали двум беременным медсестрам, работавшим в доме престарелых. Из-за использования неспецифических реактивов ХГ дал перекрестную иммунологическую реакцию с ЛГ – отсюда неправдоподобно высокие цифры «ЛГ» у беременных медсестер. Эстрадиол не отличается у беременных и небеременных женщин, однако некритическое отношение к полученным цифрам его содержания в крови привело к искажению общей картины.

В данном примере имеет место
ошибка анализа (использование неспецифических реактивов)
ошибка интерпретации (статистической обработки и выводов)

В приведенных выше примерах первой и наиболее частой была ошибка в определении показаний к исследованию содержания гормонов, которая является, как правило, следствием:

- неправильной клинической оценки гормонального статуса пациентки
- нечеткой постановки задачи

Клиническая оценка гормонального статуса пациентки.

В результате клинической оценки гормонального статуса пациентки врач должен ответить на следующие вопросы:

- Есть ли у пациентки показания к определению содержания гормонов?
- Если да, то, какие именно гормоны надо исследовать?
- Каким методом?
- В каком субстрате (крови, моче)?

Для того, чтобы ответить на эти вопросы, надо знать клиническую картину и лабораторные маркеры основных эндокринных нарушений, ведущих к бесплодию, методы определения гормонов и условия взятия материала для их определения.

При этом должен быть соблюден принцип оптимальности:

- минимум исследований
- минимум затрат и времени на обследование

- максимум информации

Два основных инструмента клинической диагностики обычно использует врач при оценке эндокринного статуса пациентки: беседу (сбор анамнеза) и осмотр. При этом вся получаемая информация пропускается сквозь призму возможных эндокринных расстройств, которые могут быть причиной бесплодия.

Симптомы эндокринных заболеваний можно разделить на специфические (патогномоничные), которые однозначно или почти однозначно указывают на то или иное заболевание, их, к сожалению, очень немного (например, экзофтальм или гиперпигментация), и неспецифические, которые свойственны очень многим заболеваниям и состояниям (например, слабость). Как правило, каждый гормон имеет несколько органов или тканей-мишеней и, соответственно, отвечает не за один, а за группу клинических проявлений. Поэтому, при осмотре или беседе с пациенткой, врач, «зацепившись» за один признак, должен проверить наличие других, сцепленных с ним симптомов. Несмотря на множество признаков, которые подлежат интерпретации, стандартный путь клинической оценки эндокринного статуса занимает обычно не более 10 минут.

Ниже перечислены наиболее распространенные признаки, на основании которых у врача формируется предварительное суждение о наличии или отсутствии у больной гормональных нарушений.

Жалобы (сбор анамнеза)

Признаки, характеризующие самочувствие

Гипотеза

(характер гормональных нарушений)

Стеничность

слабость, вялость, утомляемость и т.д.

*гипофункция щитовидной железы,
гипер- и гипокортицизм*

Сон

бессонница

сонливость

*гиперфункция щитовидной железы
гипофункция щитовидной железы*

Артериальное давление

пониженное

*гипофункция щитовидной железы
гипокортицизм*

повышенное

*гиперфункция щитовидной железы
гиперкортицизм*

Аппетит

повышенный

*гиперфункция щитовидной железы
гипоталамический синдром*

пониженный

гипофункция щитовидной железы

Потливость

повышена

снижена

*гиперфункция щитовидной железы
гипофункция щитовидной железы*

Нервозность

Приступы сердцебиения

Депрессия

*гиперфункция щитовидной железы
гипофункция щитовидной железы
гипоэстрогения*

Головные боли

*гиперфункция щитовидной железы
гиперпролактинемия, как
патологический процесс в головном
мозге,*

<i>Приливы</i>	<i>гипергонадотропное состояние</i>
<i>Зябкость</i>	<i>гиперфункция щитовидной железы</i>
<i>Нарушение сексуальной функции</i>	<i>гипофункция щитовидной железы</i>
	<i>может быть при любой</i>
	<i>эндокринной патологии.</i>
	<i>заставляет более пристально</i>
	<i>искать конкретный источник</i>
Температура тела	
<i>повышена</i>	<i>гиперфункция щитовидной железы</i>
<i>понижена</i>	<i>гипофункция щитовидной железы</i>
Особенности поведения	
<i>суетливость</i>	<i>гиперфункция щитовидной железы</i>
<i>плаксивость*</i>	<i>гиперфункция щитовидной железы</i>
<i>агрессивность*</i>	<i>гиперфункция щитовидной железы</i>
<i>возбудимость*</i>	<i>гиперфункция щитовидной железы</i>
<i>заторможенность</i>	<i>гипофункция щитовидной железы</i>
* если эти симптомы возникают циклически, то чаще всего они являются проявлением ПМС, а не эндокринной патологии	
<i>Нарушение мочеиспускания</i>	<i>может быть признаком</i>
	<i>гиперэстрогении</i>
<i>Поносы</i>	<i>гиперфункция щитовидной железы</i>
	<i>гипокортицизм</i>
	<i>гипопаратиреоз</i>
<i>Запоры</i>	<i>гипофункция щитовидной железы</i>

Легко заметить, что все симптомы, характеризующие самочувствие, являются неспецифическими, однако, сочетание нескольких из них позволяет предположить некоторые эндокринные расстройства. Например, если у больной бессонница, плаксивость, потливость, приступы сердцебиения, повышенное артериальное давление и др. симптомы, трудно не заподозрить у нее гиперфункцию щитовидной железы. Но необходимо помнить, что встречается и моносимптомный гиперфункция щитовидной железы, например, когда единственной жалобой является бессонница, или приступы пароксизмальной тахикардии, или др. Как правило, группа неспецифических симптомов интерпретируется вкупе с находками, полученными при осмотре.

ОСМОТР

Телосложение

<i>по мужскому типу</i>	<i>гиперандрогения</i>
<i>подростковое</i>	<i>гиперфункция щитовидной железы</i>
	<i>гипергонадотропный гипогонадизм</i>
<i>гиперстеничное</i>	<i>гипофункция щитовидной железы</i>
	<i>гиперандрогения</i>
<i>астеничное</i>	<i>гипергонадотропный гипогонадизм</i>
	<i>гиперфункция щитовидной железы</i>

Рост*

<i>патологически низкий</i>	<i>гипофункция щитовидной железы</i>
	<i>гипопитуитаризм</i>
	<i>дисгенезия гонад</i>
<i>патологически высокий</i>	<i>гипергонадотропный гипогонадизм</i>
	<i>гиперфункция щитовидной железы</i>

акромегалия

**Гормональные нарушения сказываются на формировании роста, если начинаются до наступления половой зрелости*

Вторичные половые признаки:

молочные железы

гипоплазия

гипертрофия

гипоэстрогения

гиперэстрогения

соски

бледные

гиперпигментированные

плоские

галакторея

гипоэстрогения

гиперэстрогения

гипоэстрогения

гипопрогестеронемия

гиперпролактинемия

оволосение

гирсутизм

гиперандрогения

Масса тела

ожирение

гипоталамический синдром

гиперкортицизм

гипофункция щитовидной железы

гипопрولاктинемия (синдром

Морганьи-Мореля-Стьюарта,

опухоли мозга)

дефицит массы тела

гиперфункция щитовидной железы

гипокортицизм

гипопитуитаризм

Состояние кожи и ее придатков (кожа – зеркало эндокринной системы):

цвет

бледность

гиперемия (плетора лица)

пигментация в местах трения одежды

симптом «грязной шеи»

пигментация диффузная

пигментация складок, рубцов,

межфаланговых суставов

пигментация пятнистая

гипофункция щитовидной железы

гиперкортицизм

гиперинсулинизм

гипокортицизм (бронзовая болезнь)

гиперкортицизм

гипопитуитаризм

витилиго

гиперфункция щитовидной железы

гипокортицизм

сухость

гипофункция щитовидной железы

гипопитуитаризм

влажность

гиперфункция щитовидной железы

акне

гиперандрогения

гиперкортицизм

стрии

гипоталамический синдром

гиперкортицизм

волосы

облысение очаговое
поредение, ломкость, сухость, жирность

выпадение латеральной части бровей
отсутствие волос на лобке и под мышками

отсутствие бровей

гиперфункция щитовидной железы
гипофункция щитовидной железы
гипоэстрогения
гипопитуитаризм
гипопитуитаризм
гипокортицизм
гипофункция щитовидной железы
гипокортицизм
гиперфункция щитовидной железы

гипофункция щитовидной железы
гипофункция щитовидной железы
гиперандрогения
гиперкортицизм
гипофункция щитовидной железы

дермографизм резко выраженный
ногти

ломкость
гиперкератоз
явления себорреи

ксантоматозные пятна

Особенности облика

экзофтальм двухсторонний

экзофтальм односторонний

тремор кистей
отечность
крыловидные шейные складки

гиперфункция щитовидной железы
опухоль мозга (возможна гиперпролактинемия)
опухоль мозга (возможна гиперпролактинемия)
гиперфункция щитовидной железы
гипофункция щитовидной железы
гипогонадизм (синдром Шерешевского Тернера)

Сопутствующие заболевания

Именно их наличием могут быть объяснены симптомы, приписываемые при других условиях эндокринным расстройствам.

Данный список не исчерпывает всего спектра гормональных нарушений, которые могут быть причиной бесплодия. Кроме того, необходимо помнить, что тяжелые неэндокринные заболевания (печени, почек и др) могут приводить к тем же гормональным нарушениям и эндокринному бесплодию. Однако, при всем многообразии клинических симптомов, число гипотез (гормональных нарушений) весьма и весьма ограничено, соответственно этому должно быть ограничено и число исследований, которые могут быть сделаны для их проверки. Ниже приведен список наиболее распространенных гормональных нарушений, ведущих к бесплодию или сопутствующих ему, с указанием гормонов, содержание которых следует определять, и субстрата, который следует использовать при выполнении анализа.

Основные патологические состояния, ведущие к эндокринному бесплодию или сопутствующие ему

Гипотеза

**Содержание
гормона**

Субстрат

Гиперпролактинемия	Пролактин	Кровь
Гипофункция щитовидной железы	ТТГ*	Кровь
Гиперфункция щитовидной железы	ТТГ*	Кровь

**Комментарий:* наличие обратной связи между гипофизом и щитовидной железой гарантирует изменение уровня ТТГ при нарушении функции щитовидной железы в любую сторону. В том случае, если уровень ТТГ не изменен, гипотезу о патологии функции щитовидной железы надо отбросить; в случае, если уровень ТТГ повышен или снижен, уже эндокринолог будет назначать дополнительное обследование.

Гиперкортицизм	кортизол	Кровь
Гипокортицизм	кортизол	Кровь
Гипергонадотропизм	ФСГ*	Кровь
Гипогонадотропизм	ФСГ*	Кровь

**Комментарий:* нет смысла определять содержание обоих гонадотропинов, поскольку ФСГ является более чувствительным и специфичным маркером как гипо-, так и гипергонадотропных состояний. ЛГ может быть повышен при овуляторном пике, СПКЯ, понижен при гиперпролактинемии в большей степени, чем ФСГ

Гиперандрогения	17-КС*	Моча
-----------------	--------	------

Комментарий:* 17-КС являются метаболитами всех андрогенов. Поэтому, если уровень 17-КС в норме, содержание многочисленных фракций андрогенов в крови можно не исследовать. Если 17-КС повышены, встает задача установить источник гиперандрогении. При этом идеальным маркером является уровень **17- оксипрогестерона в крови, поскольку этот гормон вырабатывается исключительно надпочечниками. В случае, когда гиперандрогения при первом же осмотре пациентки не вызывает сомнений, для экономии времени обследования одновременно назначают анализ мочи на 17-КС для подтверждения факта гиперандрогении и 17-оксипрогестерона в крови для выявления ее источника.

Т.о., для подтверждения/опровержения клинической гипотезы у одной пациентки, как правило, достаточно исследовать содержание одного гормона:

ФСГ	при подозрении на гипер- или гипогонадотропную аменорею
ТТГ	при подозрении на патологию функции щитовидной железы
ПРЛ	при наличии галактореи и нарушений менструального цикла; иногда в сочетании с ТТГ, если есть гипотеза, что гиперпролактинемия является следствием гипофункции щитовидной железы.
17-КС	при подозрении на гиперандрогению
17-оксипрогестерон	для выявления источника гиперандрогении
кортизол	при подозрении на АГС
АКТГ	для установления источника гипо- или гиперкортицизма
прогестерон	очень редко, когда нет другого способа подтвердить или опровергнуть наличие у больной ановуляции
СТГ	при подозрении на акромегалию
ХГ	для диагностики беременности или ее патологии

Чтобы вернуться к привычным для гинеколога определениям, упомянем, что на практике врач использует синдромальный подход, то есть, глядя на больного, мыслит категориями не гормональных нарушений, а готовых синдромов или диагнозов, в основе которых лежат эти нарушения (в скобках приведен перечень гормонов, концентрацию которых имеет смысл определять):

Синдром поликистозных яичников (17 –КС)
Адреногенитальный синдром, АГС (17 –КС, кортизол)
Гиперпролактинемия (ПРЛ, иногда ТТГ)
Гипертиреоз (ТТГ)
Гипотиреоз (ТТГ)
Гипергонадотропная аменорея (ФСГ)
Болезнь Иценко-Кушинга (гиперкортицизм) (кортизол)
Болезнь Аддисона (гипокортицизм) (кортизол)
Гипопитуитаризм (АКТГ, ТТГ).

Об определении уровней ЛГ, эстрадиола, прогестерона, тестостерона

Здесь речь идет о часто назначаемых лабораторных анализах. Предполагается, что их цель – получить дополнительную информацию о характере гормональных нарушений, которые могут быть причиной бесплодия. Действительно ли эти исследования несут дополнительную информацию?

ЛГ. Считается, что соотношение ЛГ:ФСГ – биохимический маркер СПКЯ и поэтому является показанием к лабораторной диагностике. Так ли это?

Вспомним, что СПКЯ включает в себя обязательные (ановуляция, морфологические признаки поликистозных яичников, бесплодие) и частые симптомы (ожирение, гирсутизм). Патогенетической основой СПКЯ является гиперандрогения. Уровень ЛГ растет в ответ на повышение концентрации андрогенов.

Если у пациентки нет хотя бы одного из обязательных симптомов, определение ЛГ ничего ни добавляет, ни убавляет – диагноз СПКЯ исключается. Теперь зададимся таким вопросом: у пациентки есть все обязательные симптомы СПКЯ, а уровень ЛГ – нормальный или даже сниженный. Можем мы на этом основании отвергнуть диагноз СПКЯ? Безусловно, нет. Зачем тогда его вообще определять?

Эстрадиол. Считается, что из всех эстрогенных фракций именно эстрадиол наиболее объективно отражает эстрогенсекретирующую функцию яичников. **Абсолютная гипоестрогения** является патогенетической основой многих гипергонадотропных состояний (резистентных яичников, кастрации, дисгенезии гонад и др) с яркой клинической картиной и обязательным высоким уровнем ФСГ в крови. Однократное определение ФСГ полностью проясняет клиническую картину. Определение с той же целью уровня эстрадиола имеет сомнительную ценность, поскольку нижний порог чувствительности лабораторных тестов для этого гормона весьма размыт. Показано, что даже после хирургической кастрации и всем клиническим наборе соответствующих симптомов уровень сывороточного эстрадиола может быть существенно выше нижнего порога лабораторной нормы для этого гормона. То есть никакой «решающей» информации в случае абсолютной гиперэстрогении определение эстрадиола не дает.

Относительная гипоестрогения как и **гиперэстрогения** являются чисто клиническим понятием. Уровень эстрадиола при этом всегда попадет в диапазон нормы, поскольку он очень широкий. Кроме того, клиническая картина может быть связана не с низким/высоким уровнем самого гормона, а с пониженной/повышенной чувствительностью к нему периферических тканей, а также избыточным/недостаточным содержанием и/или активностью секс-связывающего глобулина (ССГ). Поскольку на чувствительность рецепторов к гормонам или содержание ССГ мы влиять не можем, то и определять их в практических целях также не имеет смысла.

Другими словами, нет никаких показаний к назначению исследования уровня эстрадиола у пациенток с бесплодием.

Прогестерон. Является маркером овуляции и функции желтого тела, поэтому определение его концентрации в сыворотке крови используется для диагностики факта овуляции и недостаточности функции желтого тела.

Диагностика факта овуляции. Для огромного большинства женщин не представляет проблемы. Болезненная менструация, наличие ПМС **однозначно** свидетельствуют об овуляторной менструальной функции. Для оставшегося меньшинства при регулярных кровянистых выделениях однократного ультразвукового исследования в правильный день (за 7-10 дней до начала очередных месячных) достаточно, чтобы увидеть желтое тело, то есть понять была ли овуляция. И лишь для категории пациентов с нерегулярными безболезненными кровянистыми выделениями и отсутствием ПМС факт овуляции является сомнительным. Но у таких пациенток исследование уровня прогестерона не решает проблемы, так как невозможно определить день, когда следует брать кровь для анализа.

Недостаточность желтого тела. Диагноз в значительной степени спекулятивный, поскольку, во-первых, объявляется причиной бесплодия при отсутствии всех других его причин, а во-вторых, не поддается объективному подтверждению низкими цифрами прогестерона из-за широкого диапазона нормы. Более того, нередко можно увидеть низкие цифры прогестерона у безусловно фертильных женщин, что при других обстоятельствах было бы расценено как доказательство недостаточности желтого тела.

Тестостерон. Наиболее часто определяемая из всех фракций андрогенов. Нормальное значение нередко наблюдается у пациенток с явными клиническими признаками гиперандрогении и не является доказательством ее отсутствия. Наиболее рациональным является следующий путь: определить суммарные метаболиты андрогенов в моче (17-КС). Если они повышены, искать источник, то есть определить уровень 17 – оксипрогестерона, который является специфическим андрогеном надпочечников.

Таким образом, число гормональных исследований, которые помогают разобраться в наличии и характере эндокринных нарушений при бесплодии, очень невелико: ФСГ, ПРЛ, СТГ (очень редко, при подозрении на акромегалию), ТТГ, 17-КС, 17-оксипрогестерон, кортизол, АКТГ. Нет никакой необходимости в определении всего спектра гормонов у одной больной или в трехкратном их определении по циклу. Необходимо и достаточно однократного определения строго ограниченного числа гормонов в раннюю фолликулярную фазу **исключительно по показаниям**.

При получении неожиданных или противоречащих клинике результатов, необходимо повторить исследование, чтобы исключить лабораторную ошибку. Кроме того, как мы говорили выше, искажение результата может быть следствием взятия материала на исследование в неправильный день цикла, в неправильное время суток, на фоне приема препаратов и действия факторов, влияющих на секрецию и/или метаболизм гормонов и т.д. Ниже мы приводим некоторые условия, которые необходимо соблюдать при взятии материала для исследования, чтобы результаты анализа действительно отражали функцию эндокринной системы.

Гормон	День взятия крови	Время взятия крови	Субстрат	Факторы, повышающие содержание в крови	Факторы, понижающие содержание в крови	Примечание
ФСГ	До 7 дня цикла, при его отсутствии – любой	Утро 8-11	Сыворотка	Антикоагулянты, кломифен, спиронолактон, налоксон	Все половые стероиды, ОК, ЗГТ, дигоксин, фенотиазин	Анализ возможен не раньше, чем через месяц после окончания приема препаратов, влияющих на секрецию гормона
ПРЛ	До 7 дня цикла, при его отсутствии – любой	Утро 8-11	Сыворотка	Стресс (голод, острые заболевания, травма, бессонница, эмоциональный) психотропные препараты, гипнотики, половые стероиды, тиреоидные препараты другие	Леводопа, допамин, клонидин	Анализ возможен не раньше, чем через месяц после окончания приема препаратов, влияющих на секрецию гормона и через 2 недели после прекращения стресса
ХГ	При подозрении на беременность	Утро 8-11	Моча Сыворотка	Кровь, белок в моче Антиконвульсанты Гипнотики Транквилизаторы Другие Введение чХГ	Диуретики Диуретики	Не ранее, чем через неделю после последнего введения чХГ
ТТГ	Не в середине цикла	Утро 8-11 утра	Сыворотка	Антитиреоидные препараты Литий Йодистый калий	Аспирин Допамин Гепарин Стероиды	Не ранее, чем через месяц после прекращения антитиреоидной терапии
Кортизол Максим. уровень в 4-8 утра Миним. уровень в 16 часов	Не в середине цикла	Утро 8.00 и вечер 16.00	Сыворотка	Стресс (любой) Эстрогены Контрацептивы Кортикостероиды Спиронолактон	Андрогены Даназол Метирапон Литий	Не ранее, чем через две недели после прекращения действия любого фактора
АКТГ Максим. уровень в 4-8 утра Миним. уровень в 21 час	Не в середине цикла	Утро 8.00 и вечер 21	Плазма	ТЗ, беременность эстрогены	Анаболики Салицилаты Андрогены	Крайне нестабильный, требует немедленного выполнения анализа или замораживания
СТГ Основная секреция во сне	Не в середине цикла	Рано утром Натощак Вода разрешается Лучше во сне	Сыворотка	Стресс, физическая нагрузка, гипогликемия; Амфетамин Допамин Эстрогены Гистамин Инсулин Никотиновая кислота Другие	Кортикостероид Фенотиазиды	Крайне нестабильный, требует немедленного выполнения анализа или замораживания

Тестостерон Максимал. секреция ранним утром	До 7 дня цикла	Утром	Сыворотка	Барбитураты, Антиконвуль- сантаы Эстрогены ОК	Кортизол Алкоголь Спиранолактон	Не менее, чем через месяц после отмены препаратов
--	-------------------	-------	-----------	---	---------------------------------------	--

В заключение одно важное замечание: ***специалист по лечению бесплодия не должен точно диагностировать и лечить эндокринное заболевание, его задача – заподозрить наличие эндокринных расстройств, ответственных за бесплодие или сопутствующих ему.*** Точный диагноз и лечение эндокринного заболевания – компетенция эндокринолога, к которому и следует направить пациентку, желательно с результатами гормональных исследований, подтверждающих вашу гипотезу.