

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ

И. В. ЗАГРЕБЕЛЬНАЯ

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Приведены литературные данные о патогенезе, причинах, клинических формах, диагностике и лечении эндокринного бесплодия. Описаны причины возникновения и развития синдрома поликистозных яичников и схемы стимуляции овуляции.**

*Ключевые слова: эндокринное бесплодие, стимуляция овуляции, патогенез, диагностика, лечение.*

Бесплодие является не только одной из важнейших медицинских проблем, которые решает современная гинекология, но и социальной проблемой. В условиях экономического кризиса, падения рождаемости и высокого уровня общей смертности вопросы охраны репродуктивного здоровья приобретают особую социальную значимость. Неблагоприятные демографические показатели в Украине на протяжении последних лет, характеризующиеся устойчивым отрицательным коэффициентом естественного прироста населения, заставляют обратиться к анализу факторов, влияющих на рождаемость, среди которых важное место занимает бесплодный брак.

В структуре женского бесплодия частота его эндокринной формы колеблется от 4 до 40% [1]. Ведущим признаком эндокринного бесплодия служит хроническая ановуляция на фоне тех или иных гормональных отклонений, которые могут быть как причиной нарушения фолликулогенеза — гипопролактинемия (ГП), гиперандрогения (ГА), разнонаправленные изменения уровня гонадотропинов (ГТ), так и его следствием — нарушение ритма циклической продукции эстрогенов и прогестерона [2]. Ановуляция может быть обусловлена многими причинами — как поражениями на различных уровнях репродуктивной системы, так и расстройством функции других эндокринных желез, однако во всех случаях ее патогенез обусловлен нарушением связей в системе гипоталамус — гипофиз — яичники. Поэтому основой лечения эндокринного женского бесплодия является обеспечение процесса овуляции [3].

Признаком эндокринного бесплодия служит также недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) цикла, т. е. гипофункция желтого тела яичника. Наблюдаемый при НЛФ слабый подъем уровня прогестерона после имевшей место овуляции ведет к недостаточности секреторной трансформации эндометрия, функциональным расстройствам, нарушению имплантации оплодотворенной яйцеклетки, что клинически проявляется бесплодием либо спонтанным выкидышем на ранних сроках беременности.

Эндокринное бесплодие в основном зависит от следующих патологических состояний [4]:

гипоталамо-гипофизарная недостаточность (гипогонадотропный гипогонадизм при поражении гипоталамуса, гипофиза или при гиперпролактинемии, которая может сочетаться с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ));

гипоталамо-гипофизарная дисфункция (нормогонадотропная аменорея, олигоменорея или НЛФ, которая может сопровождаться СПКЯ);

врожденная гиперфункция коры надпочечников, которая может сочетаться с СПКЯ;

яичниковая недостаточность, необусловленная первичным нарушением гипоталамо-гипофизарной регуляции (дисгенезия гонад, синдромы резистентных и истощенных яичников, ятрогенные повреждения яичников, первичная яичниковая ГА);

гипотиреоз, который может сопровождаться ГП.

Диагностика эндокринных форм бесплодия невозможна без исследования гормонального статуса пациентки [5]. Как правило, необходимо определение базальной концентрации в плазме крови лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, пролактина, кортизола, гидроксипрогестерона (17-ОП), дигидроэпиандростерона, тиреотропного гормона, трийодтиронина ( $T_3$ ), тироксина ( $T_4$ ).

Синтез и внедрение в клиническую практику прямых и непрямых кумуляторов овуляции позволили весьма успешно решать проблему наступления беременности при эндокринном бесплодии. Индукция овуляции проводится после предварительного клинико-гормонального обследования, позволяющего выделить патогенетические варианты овуляторных нарушений и подобрать группы больных, а также курсы подготовительной терапии, проводимой в зависимости от характера выявленных нарушений [6].

Среди причин возникновения и развития СПКЯ значительную роль отводят генетической предрасположенности, что подтверждается наличием семейных форм заболевания. Основным механизмом патогенеза является ферментативный дефект, в результате которого нарушается процесс стероидогенеза в ткани яичников. Заболевание развивается на фоне увеличения содержания в организме гипоталамического нейrogормона —

люлиберина, вследствие чего усиливается образование и выделение передней долей гипофиза ЛГ. В яичниках нарушается рост фолликулов, они подвергаются кистозной атрезии, яйцеклетка гибнет, овуляции не происходит. Замедляется образование эстрогенов из предшественников андрогенов в ткани яичников, концентрация андрогенов в крови возрастает, а содержание эстрогенов уменьшается [7]. В результате повышается выделение ЛГ гипофизом, что приводит к более глубоким нарушениям функции яичников, порочный круг замыкается. В яичниках резко утолщается белочная оболочка, образуется множество кистозных полостей (атретические фолликулы) диаметром до 6 мм, гипертрофируется строма, развиваются склеротические изменения в корковом и мозговом веществе, сосудах. Размеры яичников увеличиваются в 2–6 раз. Поверхность их становится гладкой, блестящей, с перламутровым оттенком [7].

Ожирение считают главным фактором риска СПКЯ, поскольку периферическое превращение андрогенов в эстрогены происходит преимущественно в жировой ткани. Предполагают, что относительный или абсолютный избыток ЛГ может быть обусловлен первичным заболеванием гипоталамуса или аденогипофиза, однако обоснованных доказательств этой гипотезы нет. Существует множество теорий, объясняющих патогенез гиперсекреции ЛГ, но ни одна из них не является в полной мере обоснованной. Предполагают наличие повышенной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ), нарушения чувствительности гипофиза к Гн-РГ, гиперинсулинемии (ГИНЭ), стимулирующей выработку ЛГ гипофизом, и ряда других факторов [8]. Вследствие действия этих факторов или их сочетаний нарушается синтез стероидных гормонов в яичниках. Существуют данные, что гиперсекреция ЛГ возникает вторично из-за нарушения нестероидного механизма обратной связи между яичниками и гипофизом. Неблагоприятное влияние избытка ЛГ на фертильность и исходы беременности очевидно: гиперсекреция ЛГ в фолликулярную фазу менструального цикла препятствует созреванию ооцитов и приводит к ГА, которая нарушает процессы имплантации и развития эмбриона [3].

Предполагают два основных патогенетических варианта развития ГА при СПКЯ. Первый вариант связан с избыточной секрецией ЛГ гипофизом вследствие нарушения импульсной секреции Гн-РГ, что приводит к избыточной стимуляции тека-клеток и повышенному синтезу андрогенов. Второй вариант имеет место при нормальном содержании ЛГ и нарушении жирового обмена, при этом развиваются инсулинорезистентность (ИР) и ГИНЭ, происходит стимуляция инсулиноподобных факторов роста, участвующих в регуляции синтеза андрогенов; кроме того, при ГИНЭ снижается синтез тестостеронэстрадиол-связывающего глобулина (ТЭСГ) и повышается содержание свободного тестостерона в крови [9].

Повышение концентрации андрогенов в растущем фолликуле приводит к его атрезии. Вследствие этого при яичниковой ГА не происходит роста доминантного фолликула и овуляции. Развивается хроническая ановуляция, сопровождающаяся характерными морфологическими изменениями яичников. Ановуляция — характерная особенность яичниковой ГА. Таким образом, избыточное образование андрогенов является основой патогенеза СПКЯ, определяет клинические проявления синдрома, является одной из причин нарушения фолликулогенеза [10].

Важное значение в патогенезе СПКЯ имеют ИР и ГИНЭ. Избыток инсулина стимулирует секрецию ЛГ в аденогипофизе и андрогенов в яичниках и надпочечниках. Кроме того, инсулин влияет и на транспорт тестостерона посредством снижения концентрации ТЭСГ. У пациенток с ожирением ГИНЭ вызывает избыточную продукцию андрогенов через рецепторы инсулиноподобных факторов роста, которые, действуя в синергизме с ЛГ, вызывают повышение активности ферментов, контролирующих биосинтез андрогенов [8]. У пациенток с нормальной массой тела относительное повышение концентрации соматотропного гормона стимулирует избыточную продукцию инсулиноподобных факторов роста, которые совместно с ЛГ приводят к гиперпродукции андрогенов по тому же механизму, что и у пациенток с ожирением. Повышение концентрации андрогенов вызывает вторичное изменение гонадотропной функции аденогипофиза, приводя к нарушению секреции ГТ и типичным изменениям, характерным для СПКЯ [9].

Механизм формирования ановуляции при СПКЯ заключается в том, что фолликулы при СПКЯ могут достигать размеров 8–10 мм в диаметре. Поскольку механизм выбора доминантного фолликула активируется в тот момент, когда фолликулы достигают диаметра около 5 мм, существует точка зрения, что этот процесс при СПКЯ нарушен, однако происходит блокирование созревания выбранного фолликула или подавление механизма дегенерации когорты выбранных фолликулов. Очевидной причиной отсутствия роста фолликулов до преовуляторной стадии является недостаточный уровень ФСГ. Обсуждают возможность нарушения транспорта ФСГ к клеткам фолликулов, а также снижения чувствительности к ФСГ или изменения рецепторного аппарата фолликулов [11].

Этиопатогенез развития СПКЯ, с практической точки зрения, можно представить следующим образом. Кистозные изменения яичников представляют собой симптом, который всегда сопутствует нарушению деятельности системы гипоталамус — гипофиз — яичники. Вследствие нарушения функциональной активности периферических эндокринных желез (яичников, надпочечников) или центральных структур нарушается циклическая секреция Гн-РГ и, соответственно,

гонадотропных гормонов гипофиза, что обуславливает нарушение фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках [11]. Механизмы реализации прямых и обратных связей в системе гипоталамус — гипофиз — яичники, воздействуя на фолликулярный аппарат яичников, подвергаются влиянию асинхронных выбросов ГТ, в результате чего стимулируется рост множества фолликулов, находящихся на разных стадиях развития и обладающих различной чувствительностью к ГТ. Часть фолликулов атрезируется, часть лютеинизируется под воздействием ЛГ, яичники кистозно изменяются, капсула их утолщается, что в конечном итоге приводит к формированию СПКЯ [11].

К выраженной ГА может привести нарушение метаболизма андрогенов в периферических тканях. Важную роль в обмене андрогенов играют кожа и печень, в которых андростендиол превращается в тестостерон, а тот, в свою очередь, в дигидротестостерон, обладающий наиболее выраженной андрогенной активностью [12]. Можно считать, что яичникам отведена роль «биологических часов» или «индикатора» нарушений гормонального гомеостаза. По мере прогрессирования этих нарушений функциональные изменения в яичниках сопровождаются их анатомической перестройкой, соответствующей понятию «поликистоз», что является своеобразным маркером неблагополучия эндокринной системы в целом.

Непосредственные стимуляторы овуляции делятся на антигормоны, препараты ГТ и гонадолиберины [13]. Антиэстроген кломифенцитрат (КЦ) и его аналоги (кlostилбегит, серофен, перготайм и другие) являются непрямыми стимуляторами овуляции. КЦ является аналогом хлортрианизена и имеет структурное сходство с синтетическим эстрогеном диэтилстильбэстролом. Механизм его действия заключается в блокаде рецепторов  $E_2$  на уровне гипоталамуса, благодаря чему прерываются сигналы отрицательной обратной связи между яичником и передней долей гипофиза. На фоне приема КЦ происходит выброс ЛГ и ФСГ. Увеличение уровня ФСГ стимулирует созревание фолликулов, а стимуляция синтеза  $E_2$  в их гранулезных клетках является сигналом положительной обратной связи для овуляторного выброса ЛГ [13]. При назначении КЦ возможны побочные реакции и осложнения, обусловленные его антиэстрогенным действием. К ним относятся: изменение свойств цервикальной слизи, недостаточность развития эндометрия [14], «приливы», изменения настроения, депрессия, тошота, рвота, головные боли, чувство напряжения в молочных железах, ухудшение зрения, развитие синдрома гиперстимуляции яичников [12]. Такая реакция на КЦ объясняется избытком ЛГ в лютеиновую фазу цикла, преждевременным пиком ЛГ, повышением концентрации андрогенов [13].

Частота наступления беременности после стимуляции овуляции КЦ варьирует в широких диапазонах (30–40% наблюдений) [11]. Овуля-

ция возникает значительно чаще (70–80%), чем беременность. Это свидетельствует о возможном неблагоприятном влиянии препарата на репродуктивную систему, выражающемся в ухудшении функциональной активности яйцеклетки. Прерывание беременности после стимуляции овуляции КЦ наступает у 24–38,7% женщин [13].

Человеческие менопаузальные ГТ являются прямыми стимуляторами овуляции. Препараты пергонал, хумегон, менотропин и др. содержат одинаковое количество ФСГ и ЛГ — по 75 ЕД.

В настоящее время разработана генно-инженерная технология получения ФСГ *in vitro* — рекомбинантный ФСГ (фоллитропин-бета, пурегон). Рекомбинантный ФСГ имеет высокую удельную биологическую активность; на молекулярном уровне аминокислотный состав и аминокислотная последовательность индивидуальных субединиц соответствует природному ФСГ человека [13].

В литературе имеются данные о возникновении многоплодной беременности при использовании прямых стимуляторов овуляции [11]. Многоплодная беременность наблюдается в 20% случаев применения человеческих менопаузальных ГТ для стимуляции овуляции, при этом 3 плода и более встречаются в 5% случаев. Частота самопроизвольного аборта колеблется в пределах от 12 до 30%. Внематочная беременность возможна у 2–3% женщин, что в 3 раза больше, чем в популяции [7].

Основной целью применения ФСГ является стимуляция развития множественных фолликулов, что имеет важнейшее значение для программ вспомогательной репродукции [14].

ГТ могут вызвать недостаточный ответ после их многократного парентерального введения [12]. В результате этого появляются циркулирующие антигормональные антитела. Под их влиянием яичники теряют способность отвечать на стимулирование овуляции или суперовуляции.

В эксперименте показано, что введение экзогенных ГТ сопровождается нарушением процесса оплодотворения и раннего эмбрионального развития, а также увеличением частоты врожденных аномалий [11]. По данным других авторов, при лечении ГТ повышенный риск развития аномалий отсутствует и нет сведений о возникновении отклонений в эмбриональном развитии [14].

Препараты гонадолиберины стимулируют собственную гонадотропную функцию гипофиза. Гонадолиберины вводят в пульсирующем режиме с помощью специального аппарата «Цикломат». Данная стимуляция овуляции наиболее эффективна у женщин с гипоталамической гипогонадотропной аменореей [6].

Существует множество схем стимуляции овуляции, в которых используются комбинации указанных выше препаратов, их сочетание с человеческими хорионическими ГТ (прегнил, профази, хорагон). Однако применение гормональных

и медикаментозных стимуляторов овуляции оказывается не всегда достаточно эффективным и иногда вызывает нежелательные осложнения [14].

Очень важно индивидуально подходить к лечению больных с эндокринным бесплодием и обращать внимание на наличие таких признаков, как ожирение, СПКЯ, метаболический синдром, перенесенные ранее оперативные вмешательства на придатках матки, возраст пациентки и др. [5].

Наиболее частой причиной эндокринного бесплодия признан СПКЯ. Таким пациенткам рекомендуют следующую алгоритм лечения [6];

при наличии ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, а также тех или иных гормональных нарушений (как правило, ГА и реже — ГП) в первую очередь осуществляют их фармакологическую коррекцию;

при отсутствии беременности на фоне проводимой терапии целесообразно переходить к использованию индукторов овуляции. Для стимуляции овуляции больным с СПКЯ предпочтительно назначать препараты рекомбинантного ФСГ, так как для данного контингента больных весьма характерно повышение общего содержания в крови ЛГ или соотношения ЛГ/ФСГ;

если проводимая консервативная терапия не обеспечивает восстановление репродуктивной функции в течение 1 года, производят лапароскопию с целью резекции или каутеризации яичников, а также исключения сопутствующего трубно-перитонеального бесплодия.

При сохранении гормональных и овуляторных нарушений в послеоперационном периоде последующая консервативная терапия не отличается от той, которую используют на предоперационном этапе [13].

У пациенток с СПКЯ альтернативой методам восстановления естественной фертильности является использование экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [4]. Как первоочередной метод терапии бесплодия ЭКО назначают при сочетании СПКЯ с трубно-перитонеальными факторами, не поддающимися коррекции, в сочетании с мужским бесплодием, а также пациенткам старше 38 лет [3].

Таким образом, при эндокринном бесплодии первоначально применяют тот или иной вид специфической терапии, направленной на восстановление адекватного гормонального баланса, и лишь только при сохраняющемся бесплодии такая терапия может дополняться применением препаратов, стимулирующих овуляцию [13].

Однако следует подчеркнуть, что при эндокринном бесплодии стимуляторы овуляции могут

быть использованы исходно и как самостоятельный вид терапии, если у инфертильных пациенток установлен лишь факт овуляторных нарушений, но не удалось идентифицировать их причину [2]. У пациенток с эндокринным бесплодием, связанным не с ановуляцией, а с НЛФ, в основе лечения также лежит проведение терапии гестагенами. С этой целью используют следующие препараты: дидрогестерон 10–20 мг/сут внутрь, прогестерон 200–400 мг/сут вагинально. При сохраняющемся бесплодии рекомендуют также использовать стимуляторы овуляции с последующей поддержкой лютеиновой фазы цикла с помощью вышеперечисленных препаратов [11]. Женщинам с эндокринным бесплодием, остающимся инфертильным в течение 1 года на фоне адекватной гормональной терапии, рекомендуют назначение диагностической лапароскопии, так как отсутствие у них беременности нередко оказывается следствием эндокринных и трубно-перитонеальных факторов бесплодия [11].

Таким образом, данные литературы об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении эндокринного бесплодия обширны, разнообразны и дают возможность индивидуального подбора схемы и тактики терапии в каждом конкретном случае. Однако по большей части методы стимуляции овуляции основаны на использовании гормональных препаратов [10].

Поскольку бесплодие является следствием проявлений какого-либо основного заболевания, лечение направлено не только на то, чтобы достичь наступления беременности и рождения ребенка, но и на устранение патологического процесса, обусловившего данное состояние, в конечном итоге — на оздоровление всего организма [1].

С учетом побочных реакций индукторов овуляции в последнее время разрабатываются новые медицинские технологии и негормональные методы лечения эндокринного бесплодия [4]. В медицинской практике имеются немногочисленные сведения о немедикаментозных способах стимуляции овуляции при эндокринном бесплодии, таких как низкоэнергетическое гелий-неоновое лазерное излучение [12], ионизированное облучение [12], медицинский озон [15], ультрафиолетовое облучение аутокрови [2], кранио-церебральная гипотермия [16], применение тканевой и клеточной терапии [16], электростимуляция шейки матки [11], применение оксида азота [17] и др.

Изыскание новых методов терапии эндокринного бесплодия, применяемых для стимуляции овуляции, является актуальной задачей современной репродуктологии.

#### Л и т е р а т у р а

1. Гаспаров А. С. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у больных с СПКЯ: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 1996.— 44 с.
2. Геворкян М. А. Эндокринно-метаболические и молекулярно-биологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с синдромом поликистозных яичников: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 2001.— 34 с.



3. Гойда Н. Г., Жилка Н. Я., Сишеева М. С. Репродуктивне здоров'я: стратегія, принципи, український досвід // Репродуктивное здоровье женщины.— 2004.— № 4 (20).— С. 31–34.
4. Дубоссарская З. М. Эндокринное бесплодие у женщин: патофизиологические механизмы и подходы к лечению // Лікування та діагностика.— 2002.— № 1.— С. 39–45.
5. Грищенко В. И., Паращук Ю. С., Лупояд В. С. Комплексная диагностика овуляции // Акуш. и гинекол.— 1988.— № 3.— С. 64–65.
6. Іванюта І. І. Репродуктивне здоров'я і неплідність // Мистецтво лікування.— 2004.— № 4.— С. 26–29.
7. Корнеева И. Е., Сперанская Н. В., Клишова Е. Н. Диагностика и медикаментозная терапия эндокринного бесплодия у женщин // Акуш. и гинекол.— 1997.— № 3.— С. 53–57.
8. Кулаков В. И., Корнеева И. Е. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия // Акуш. и гинекол.— 2002.— № 2.— С. 56–59.
9. Леменева З. Л., Хомасуридзе А. Г. Лечение ановуляции человеческими гонадотропинами // Проблемы эндокринологии.— 1972.— Т. 18.— С. 102–108.
10. Использование препарата рекомбинантного ФСГ при лечении бесплодия в программе ЭКО и ПЭ / Б. В. Леонов, В. И. Кулаков, Е. Я. Финогонова и др. // Акуш. и гинекол.— 2001.— № 2.— С. 36–40.
11. Мануйлова И. А., Пахомова И. А. Гонадотропины в лечении эндокринного бесплодия // Акуш. и гинекол.— 1984.— № 2.— С. 40–42.
12. Мишина Э. Н. Лечение женского бесплодия при ановуляторных циклах методом электростимуляции шейки матки // Акуш. и гинекол.— 1975.— № 9.— С. 12–14.
13. Назаренко Т. А., Дуринян Э. Р., Зыряева Н. А. Ановуляторное бесплодие у женщин: методы и схемы индукции овуляции // Акуш. и гинекол.— 2002.— № 4.— С. 58–61.
14. Клиническое течение и исход беременности, индуцированной кломифеном / Ю. К. Памфамиров, В. В. Заяц, А. А. Круговой и др. // Акуш. и гинекол.— 1987.— № 6.— С. 42–44.
15. Грищенко В. И., Терехова Е. А. Первый опыт применения гетеротопической трансплантации криоконсервированной плацентарной ткани в лечении ановуляций // Медицина сегодня и завтра.— 1997.— № 2.— С. 102.
16. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome mechanism and implication for pathogenesis // J. Endocrinol. Rev.— 1997.— Vol. 6.— P. 774–800.
17. Грищенко В. И., Феськов О. М., Блажко О. В. Ефективність використання озону в комплексному лікуванні ановуляторної безплідності // Здоровье женщины.— 2004.— № 3 (19).— С. 112–114.

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ ЕНДОКРИННОГО БЕЗПЛІДДЯ

І. В. ЗАГРЕБЕЛЬНА

Наведено літературні дані про патогенез, причини, клінічні форми, діагностику й лікування ендокринного безпліддя. Описано причини виникнення й розвитку синдрому полікістозних яєчників і схеми стимуляції овуляції.

*Ключові слова:* ендокринне безпліддя, стимуляція овуляції, патогенез, діагностика, лікування.

## CONTEMPORARY ASPECTS OF THE PATHOGENESIS AND TREATMENT FOR ENDOCRINE INFERTILITY

I. V. ZAGREBELNAYA

The literature data about the pathogenesis, causes, clinical forms, diagnosis, and treatment for endocrine infertility are reported. The causes and development of polycystic ovary syndrome as well as the schemes of ovulation stimulation are described.

*Key words:* endocrine infertility, ovulation stimulation, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Поступила 23.12.2009