

© Д. А. Ниаури,
Л. Х. Джемлиханова, А. М. Гзгзян

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ И НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН;
Кафедра акушерства и гинекологии и
репродуктологии медицинского факультета
СПбГУ.

УДК: 618.11-008.64

■ В статье приведены данные литературы и результаты собственных исследований, посвященные изучению патогенеза самой распространенной — нормогонадотропной — формы недостаточности яичников. Установлена патогенетическая гетерогенность синдрома нормогонадотропной недостаточности яичников. На основании применения теста с экзогенным эстрадиолом первично овариальный уровень поражения яичников выявлен у 35 % больных. Примерно у 28 % этих больных в основе развития заболевания лежат аутоиммунные механизмы. Ановуляция является результатом нарушения процесса инициации и развития доминантного фолликула, определяющие гормональную недостаточность яичников и нарушение кровотока в сосудах репродуктивной системы женщины.

■ **Ключевые слова:** ановуляция; нормогонадотропная недостаточность яичников; аутоиммунитет; гонадотропины; бесплодие женское.

Эндокринные факторы определяют 35–40 % бесплодия, 20–58 % самопроизвольного прерывания беременности, лежат в основе развития гиперпластических процессов в гормонально зависимых тканях [1, 4, 12] и обеспечивают эффективность программ экстракорпорального оплодотворения. Проблема репродуктивного здоровья женщины является приоритетным направлением медицины и общества в целом [2].

У подавляющего большинства больных с нарушениями менструального цикла и функциональным бесплодием выявляются физиологические базальные значения гонадотропных гормонов в крови. Неоднородность больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям до настоящего времени вызывает серьезные диагностические трудности и является причиной противоречивых сведений об эффективности используемых методов восстановления репродуктивной функции. Известно, что содержание гонадотропинов в крови больных с «центральными» формами недостаточности яичников не всегда снижается до гипогонадотропного уровня. В связи с этим в группу больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников неизбежно попадает часть больных с ановуляцией, обусловленной изменением массы тела, гиперпролактинемией, психоэмоциональным стрессом. Необходимость дифференцированного подхода к лечебным мероприятиям не вызывает сомнений и определяет безусловную актуальность изучения патогенетической структуры нормогонадотропной недостаточности яичников.

В то же время вышеуказанные варианты нормогонадотропной недостаточности яичников не охватывают большого числа наблюдений без видимых исходных причин заболевания. Высказанное предположение о том, что ведущую роль в развитии этой наименее изученной патологии играют гипоталамические нарушения регуляции, до настоящего времени не имеет прямых доказательств повреждения механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом. Получены взаимоисключающие данные о зависимости нормогонадотропной недостаточности яичников от изменения дофаминергического и опиоидергического контроля секреции гонадолиберина гипоталамусом [6, 7, 13, 9]. Обнаруженная у части больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников интактность механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом позволила В. В. Потину и соавт. [6] высказать предположение о зависимости нормогонадотропной ановуляции от первичного поражения гонад

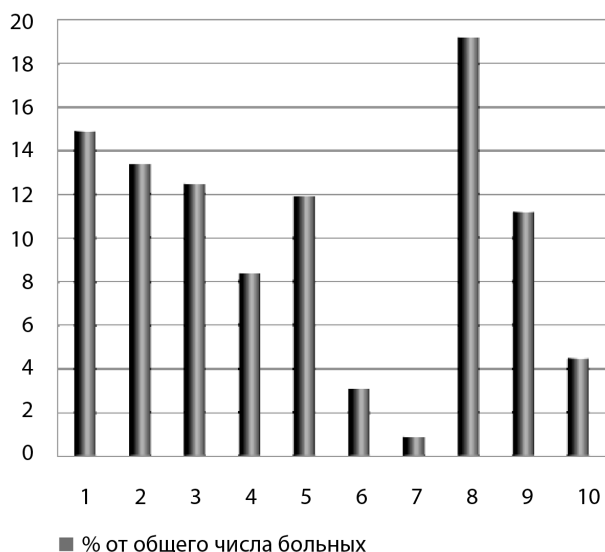


Рис. 1. Эпидемиологическая структура причин нормогонадотропной недостаточности яичников.

- 1 — гиперпролактинемия
- 2 — избыток массы тела
- 3 — дефицит массы тела
- 4 — надпочечниковая гиперандрогения
- 5 — овариальная гиперандрогения
- 6 — первичный гипотиреоз
- 7 — гипоталамическая недостаточность секреции люлиберина
- 8 — первично-овариальная недостаточность
- 9 — хронический неспецифический сальпингоофорит
- 10 — генитальный эндометриоз

вследствие несостоятельности доминантного фолликула. Однако до настоящего времени практически отсутствуют данные об особенностях функции гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы в сопоставлении с показателями фолликулогенеза при нормогонадотропной недостаточности яичников.

Фрагментарность и разрозненность выполненных работ по изучению нормогонадотропной недостаточности яичников не позволяет составить четкое представление о нозологической характеристике данной патологии при различных уровнях поражения гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы и нередко является причиной эмпирически проводимой терапии функционального бесплодия женщины. Из сказанного очевидна актуальность разработки теоретических основ патогенеза различных форм нормогонадотропной недостаточности яичников, усовершенствование методов диагностики и лечения на основе эпидемиологического подхода и комплексной оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-овариальных взаимоотношений при данном синдроме.

Термин «нормогонадотропная недостаточность яичников» может быть использован как этапный диагноз, определяющий способы даль-

нейшего обследования и лечения. Наши данные, полученные в результате обследования 1317 женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников, позволяют подтвердить представление о том, что у 65,1% больных причина нарушений репродуктивной функции так или иначе была связана с отклонениями функции гипоталамических структур. Диагностировать уровень нарушений в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе позволяет тест с экзогенным эстрадиолом, с помощью которого можно оценить интактность или повреждение механизмов отрицательной и положительной обратной связи между яичниками и гипофизом. К экстрагонадным факторам, наиболее часто приводящим к развитию нормогонадотропной недостаточности яичников, относятся функциональная и органическая гиперпролактинемия, ожирение, дефицит массы тела, синдром поликистозных яичников (СПЯ), надпочечниковая гиперандрогения, первичный гипотиреоз, гипоталамические нарушения, связанные с повреждением механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом [3, 4].

К настоящему времени установлено, что приблизительно у 35% больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников механизм обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе не нарушен. Овариальная недостаточность у этих больных, следовательно, связана с первично-яичниковыми факторами. Если при гипергонадотропной аменорее примордиальные и полостные фолликулы, как правило, полностью отсутствуют или число их резко снижено, то у женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников фолликулярный аппарат сохранен и способен поддерживать продукцию эстрадиола на уровне, превышающем пороговый для запуска механизма отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизом. Овариальная недостаточность при этом может быть связана с несостоятельностью собственно доминантного фолликула, уровень секреции эстрадиола которым недостаточен для реализации интактного механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом. На рисунке 1 представлена структура причин развития нормогонадотропной недостаточности яичников, которая была составлена по результатам собственного исследования.

Целый ряд факторов, вызывающих первичное поражение яичников, может приводить к развитию нормогонадотропной и гипергонадотропной овариальной недостаточности. К ним относятся ферментативные дефекты стероидогенеза, радиационное облучение, воздействие цитостатических веществ, хромосомные и генные нарушения. К при-

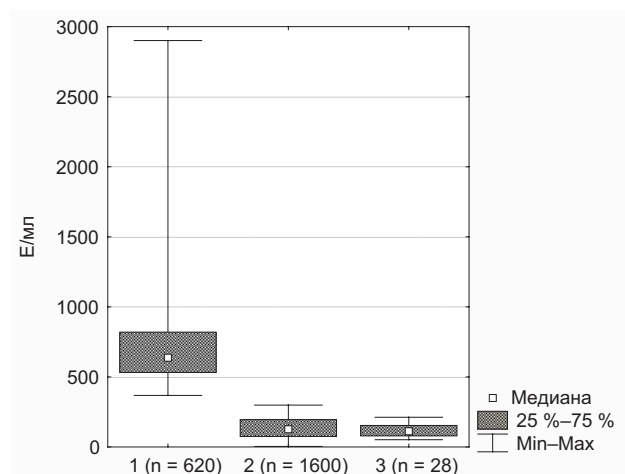


Рис. 2. Содержание антиовариальных антител в крови больных с аутоиммунным оофоритом (1), нормогонадотропной первично-яичниковой недостаточностью неясной этиологии (2) и у здоровых женщин (3).

чинам, вызывающим относительное снижение продукции эстрогенов яичниками, относятся также инфекция и генитальный эндометриоз. Частой причиной возникновения первично-овариальной недостаточности является аутоиммунный процесс в яичниках. Аутоиммунный оофорит служит причиной развития нормогонадотропной недостаточности яичников в 19,2–31,5% случаев [8, 9]. Специфическим критерием аутоиммунного процесса в яичниках является наличие адекватного клеточного и гуморального иммунного ответа.

Основными методами диагностики заболевания являются гистологический, иммуногистологический (реакции прямой и непрямой иммунофлюоресценции) и метод выявления циркулирующих антиовариальных антител (Т. Forges, 2004). В нашем исследовании аутоиммунный оофорит диагностировался путем определения циркулирующих аутоантител к микросомальной фракции гранулезных клеток методом твердофазного иммуноферментного анализа по принципу скрининга. При этом у 27,9% больных с нормогонадотропной первично-яичниковой недостаточностью были выявлены циркулирующие антиовариальные аутоантитела (рис. 2).

У этих больных имело место существенное ($p < 0,0001$) увеличение размеров яичников и увеличение числа мелких фолликулов в максимальном эхографическом срезе яичников, которое имеет универсальный характер при нормогонадотропной недостаточности яичников, независимо от этиологии. При динамическом наблюдении было выявлено достоверное ($p < 0,0001$) снижение диаметра доминантного фолликула которое сопровождалось существенным ($p < 0,0001$) снижением уровней эстрадиола и прогестерона в крови по сравнению с этим показателем у здоровых женщин. Была выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем антиовариальных аутоантител и содержанием эстрадиола и прогестерона в крови этих больных (рис. 3).

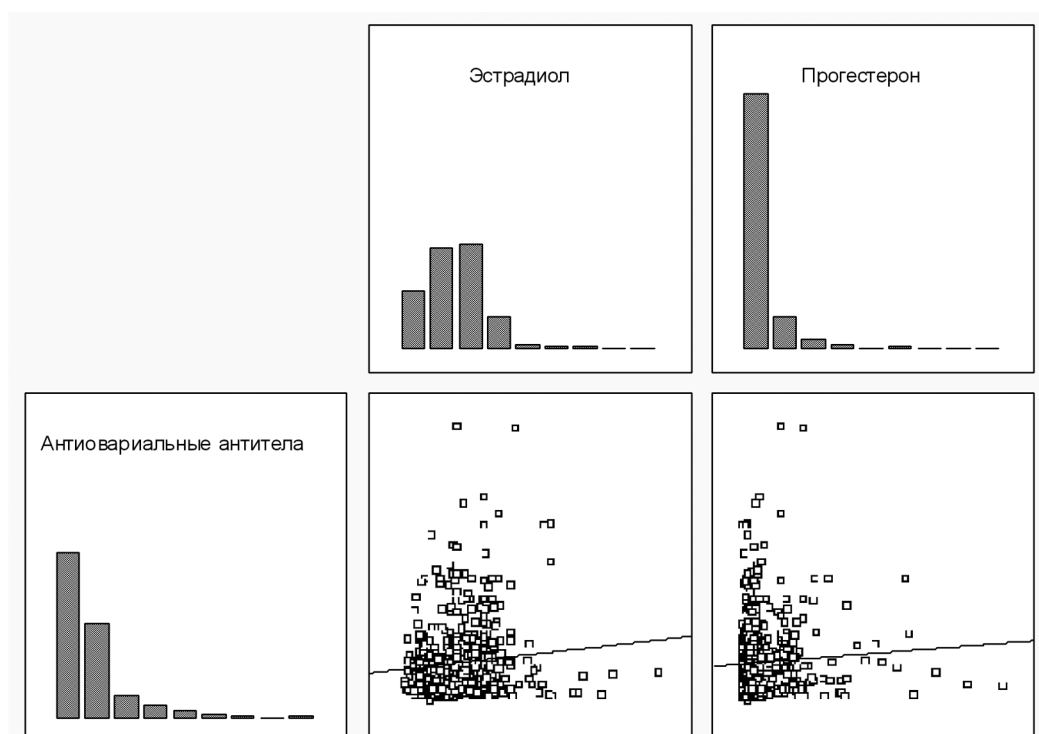


Рис. 3. Зависимость уровня антиовариальных аутоантител от содержания эстрадиола и прогестерона в крови больных аутоиммунным оофоритом.

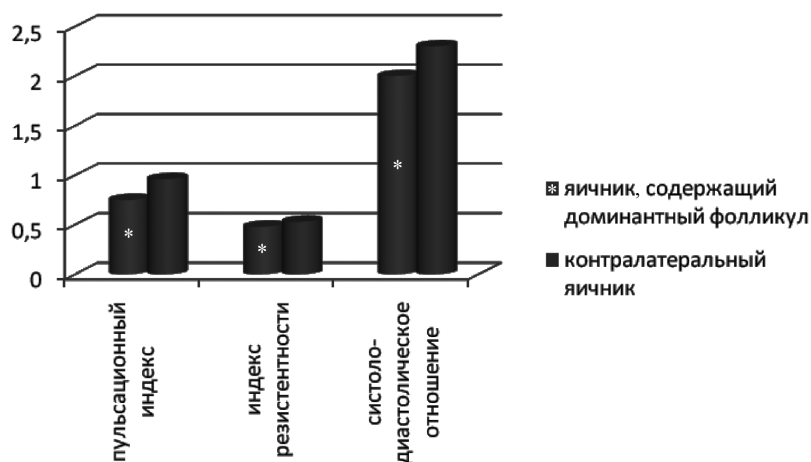


Рис. 4. Показатели сосудистого сопротивления в артериях стромы яичников у здоровых женщин на 3–5-й день менструального цикла.

Кроме того, в группе больных с нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита уровень антиовариальных антител в крови был достоверно (по Спирмену $r=0,1$, $p=0,02$) положительно связан с диаметром максимального фолликула и отрицательно (по Спирмену $r=0,1$, $p=0,01$) с количеством фолликулов, что свидетельствует о большей активности аутоиммунного процесса в яичниках с большей интенсивностью стероидогенеза и фолликулогенеза. Это наблюдение согласуется с выводами авторов, проводивших гистологическое исследование яичников экспериментальных животных с аутоиммунным оофоритом, согласно которым изначально лимфоцитарная инфильтрация локализуется во внутренней теке растущих фолликулов. По мере прогрессирования заболевания она распространяется на клетки гранулезы и постепенно образует плотную воспалительную корону вокруг фолликулов. В патогенезе аутоиммунного оофорита ключевая роль, по видимому, принадлежит переключению физиологического процесса атрезии фолликулов, обеспечиваемого иммунологическими механизмами в циклическом режиме, на большинство растущих фолликулов под влиянием аутоантител к яичниковым антигенам, что приводит к перманентному процессу атрезии фолликулов.

Овариальная недостаточность, независимо от вида, сопровождается изменениями кровоснабжения яичников и матки [5, 11]. Наряду с установлением причин развития нормогонадотропной недостаточности яичников нами была проведена оценка гемодинамических показателей органов репродуктивной системы женщины при различных формах недостаточности яичников. В частности, исследован кровоток в яичниках в период предполагаемого выделения

доминантного фолликула из когорты. У здоровых женщин в овуляторном менструальном цикле было зарегистрировано достоверное усиление кровотока в строме яичника, несущего доминантный фолликул, по сравнению с противоположным уже на 3–5-й день менструального цикла, когда доминантный фолликул еще невозможно выделить из пула полостных фолликулов при традиционном ультразвуковом исследовании (рис. 4). В то же время при овариальной недостаточности достоверных различий показателей кровотока между яичником, содержащим доминантный фолликул, и противоположным в этой фазе менструального цикла не выявлено.

Возможно, нарушение васкуляризации связано с основной причиной овариальной недостаточности, что приводит к ослаблению функции доминантного фолликула и, в последующем, к затруднению неоангиогенеза желтого тела. Выявленная нами у здоровых женщин корреляция уровня эстрогенов в крови с показателями сосудистого сопротивления в сосудах доминантного фолликула в предовуляторный период ($r=0,67-0,60$, $p<0,05$) подтверждает значение адекватного кровоснабжения для полноценного стероидогенеза.

В середине лютеиновой фазы менструального цикла у здоровых женщин нами было выявлено значительное усиление кровотока в яичниковой ветви маточной артерии на стороне желтого тела (снижение сосудистой резистентности и повышение скорости кровотока), аналогичные изменения имели место в артериях собственно желтого тела (по сравнению с ранней лютеиновой фазой цикла). Максимального развития внутрияичниковая сосудистая сеть достигает на 21–23-й день менструального цикла, когда нами

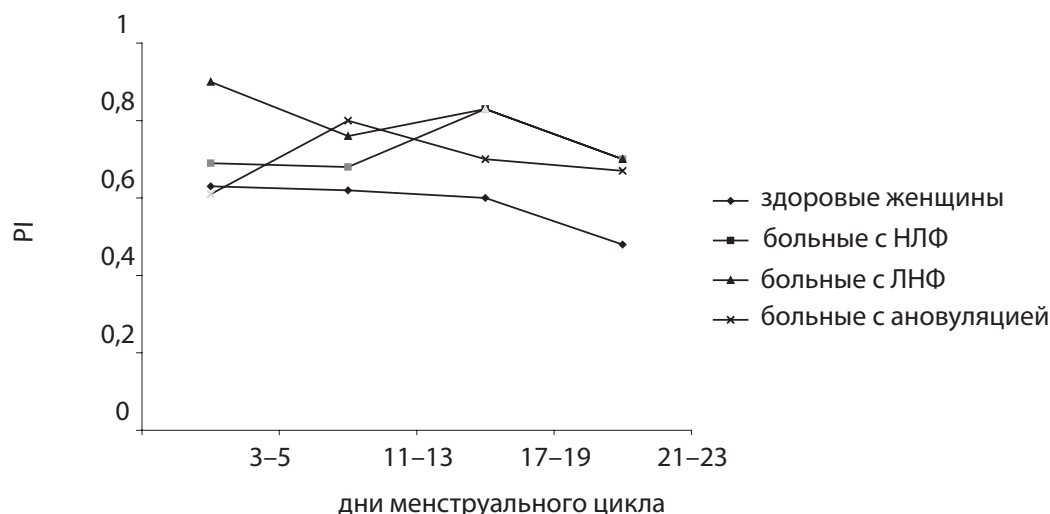


Рис. 5. Пульсационный индекс (PI) в спиральных артериях на протяжении менструального цикла у здоровых женщин и при овариальной недостаточности.

отмечены самые низкие показатели сосудистой резистентности в артериях желтого тела, что согласуется с результатами морфологического исследования сосудов желтого тела, которые в середине лютеиновой фазы менструального цикла максимально расширены и лишены способности к ауторегуляции. Это совпадает с периодом возможной имплантации оплодотворенной яйцеклетки, когда должны быть обеспечены максимальные секреторные преобразования в эндометрии. Предполагалось, что при недостаточности лютеиновой фазы (**НЛФ**) менструального цикла кровоснабжение желтого тела ухудшается на фоне снижения уровня прогестерона в крови по сравнению с полноценным менструальным циклом. В то же время было показано отсутствие связи между ухудшением кровоснабжения желтого тела и снижением синтеза прогестерона при НЛФ. Нами отмечено достоверное уменьшение кровоснабжения желтого тела на 21–23-й день менструального цикла при овариальной недостаточности на фоне НЛФ с одновременным снижением уровня прогестерона по сравнению со здоровыми женщинами при полноценном овуляторном цикле, что свидетельствует о связи кровоснабжения желтого тела с синтезом прогестерона [10].

У большинства больных с нормогонадотропной овариальной недостаточностью на фоне регулярного менструального цикла выявлена инициация роста доминантного фолликула (в 86,8 % случаев). В исследовании Gogé M. A. и соавт. (1995) показано, что в 91,7 % случаев у здоровых женщин происходит выделение и рост доминантного фолликула. Нами отмечено, что инициация роста доминантного фолликула сопровождается усилением внутрияичниково-

го кровотока, выраженного в разной степени в зависимости от характера менструального цикла — овуляция, НЛФ, лютеинизация неовулировавшего фолликула (**ЛНФ**), ановуляция с атрезией фолликула. Очевидно, рост фолликула всегда сопровождается усилением его кровоснабжения.

Имеющиеся в литературе сведения о характере кровотока в матке и яичниках при ЛНФ немногочисленны. Нами выявлено достоверное снижение индексов сопротивления кровотоку на протяжении всего цикла в сосудах лютеинизированного фолликула ($p < 0,05$). В то же время, по сравнению с показателями сопротивления кровотоку в артериях желтого тела при НЛФ, кровоснабжение лютеинизированного фолликула значительно снижено ($p < 0,001$). По-видимому, лютеинизация фолликула не требует столь массивного неоангиогенеза, как при формировании желтого тела. Параллельно отмечаются и более низкие уровни эстрадиола и прогестерона в крови у больных с ЛНФ. При ановуляции на фоне отсутствия доминантного фолликула никаких существенных изменений показателей кровотока в яичниках нами не выявлено.

По сравнению со здоровыми женщинами, при НЛФ и ановуляции на 21–23-й день менструального цикла выявлено достоверное ухудшение кровоснабжения эндометрия за счет повышения всех индексов сосудистой резистентности в спиральных артериях ($p < 0,001$) — только полноценная лютеиновая фаза менструального цикла характеризуется максимальным развитием спиральных артерий, образованием синусов на месте микрососудов компактного слоя эндометрия. Если при НЛФ достоверные отличия показателей сопротивления по сравнению со здоровыми женщинами

отмечены только на 21–23-й день цикла, то при ановуляции — начиная с 11–13-го дня менструального цикла (рис. 5). Даже относительно небольшое снижение уровня прогестерона при НЛФ сопровождается нарушением васкуляризации эндометрия.

Таким образом, обзор данных литературы и результаты собственных исследований позволяют сделать следующие выводы.

- Нормогонадотропная недостаточность яичников является самой распространенной формой нарушения гормональной функции яичников и является гетерогенным по своей патогенетической структуре клиническим синдромом.
- Примерно у 35% больных нормогонадотропная недостаточность яичников обусловлена овариальными факторами. Одним из патогенетических вариантов нормогонадотропной первично-овариальной недостаточности является аутоиммунный оофорит, который диагностируется примерно у 28% больных.
- Вне зависимости от патогенетического варианта нормогонадотропной недостаточности яичников имеются общие механизмы развития этого синдрома — нарушение процесса инициации и развития доминантного фолликула, определяющие гормональную недостаточность яичников и нарушение кровотока в сосудах репродуктивной системы женщины.
- Снижение овариального стероидогенеза при различных формах недостаточности яичников сопровождаются нарушениями гемодинамики в органах репродуктивной системы. Снижение внутрияичникового кровотока в ранней фолликулярной фазе менструального цикла сопровождается нарушением лютеогенеза в последующем.
- У большинства (86,8%) женщин с нормогонадотропной ановуляцией и регулярным менструальным циклом происходит инициация роста доминантного фолликула с адекватным усилением внутрияичникового кровотока.

В заключении необходимо отметить, что выделение патогенетического варианта недостаточности яичников имеет определяющее значение в выборе наиболее эффективного метода лечения больных с нарушением репродуктивной функции. Можно с большой уверенностью утверждать, что функция яичников определяет репродуктивное здоровье женщины.

Литература

1. Гзгзян А. М. Роль аутоиммунного оофорита в развитии гипергонадотропной и нормогонадотропной недостаточ-

ности яичников: автореф. дис.... канд. мед. наук. — СПб., 1995. — 21 с.

2. Ниаури Д. А. Патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения нормогонадотропной недостаточности яичников: автореф. дис.... д-ра мед. наук. — СПб., 1995. — 34 с.
3. Нормогонадотропная первично-яичниковая недостаточность / Потин В. В. [и др.] // Пробл. эндокринол. — 1990. — Т. 36, № 4. — С. 83–87.
4. Смагина Е. Е. Роль аутоиммунных процессов в патогенезе нормогонадотропной недостаточности яичников: автореф. дис.... канд. мед. наук. — СПб., 1996. — 19 с.
5. Хмельницкий О. К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. — СПб., 1994. — 480 с.
6. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology / Forges T. [et al.] // Hum. Reprod. Update. — 2004. — Vol. 10, N2. — P. 163–175.
7. Coulam C. B., Tung K. S. K. Autoimmune basis of premature ovarian failure // Immunol. Allergy Clin. North Am. — 1994. — Vol. 14, N4. — P. 739–752.
8. Extra-ovarian expression and activity of growth differentiation factor 9 / Wang Y. [et al.] // J. Endocrinol. — 2009. — Vol. 202, N3. — P. 419–430.
9. Lewis J. Eosinophilic perifolliculitis: a variant of autoimmune oophoritis? // Int. J. Gynecol. Pathol. — 1993. — Vol. 12, N4. — P. 360–364.
10. Primary ovarian insufficiency due to steroidogenic cell autoimmunity is associated with a preserved pool of functioning follicles / La Marca A. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol. 94, N10. — P. 3816–3823.
11. Retargeting of T cell mediated inflammation: a new perspective on autoantibody / Lou Y. H. [et al.] // J. Immunol. — 2000. — Vol. 164. — P. 5251–5257.
12. Welt C. K. Autoimmune oophoritis in the adolescent // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2008. — Vol. 1135. — P. 118–122.
13. Zintzaras E. Inhibin alpha gene and susceptibility to premature ovarian failure: a data synthesis // Mol. Hum. Reprod. — 2009. — Vol. 15, N9. — P. 551–555.

WOMEN REPRODUCTIVE HEALTH AND OVARIAN INSUFFICIENCY

Niauri D. A., Dzhemlihanova L. H., Gzgzyan A. M.

■ **Summary:** Basing on literature data and the results of their own investigations authors conclude that the pathogenesis of the most disseminated normogonadotropic ovarian failure is by its origin heterogeneous. The test of exogenous estradiol showed primarily ovarian level of lesion in 35% of patients with normogonadotropic ovarian failure. Among them the pathogenesis was associated with autoimmune mechanisms in 28% cases. The anovulation is the result of abnormal initiation and follicular development, leading to decreased

steroidogenesis and disturbed blood flow in female reproductive system.

■ **Key words:** anovulation; normogonadotropic ovarian failure; autoimmunity; gonadotropins; infertility female.

■ **Адреса авторов для переписки**

Ниаури Дарико Александровна — д. м. н., профессор зав. кафедрой акушерства и гинекологии и репродуктологии медицинского факультета СПбГУ.

Санкт-Петербургский государственный университет.

Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9.

E-mail: office@inform.pu.ru

Джемлиханова Ляйля Хорясовна — к. м. н. доцент кафедры акушерства и гинекологии и репродуктологии медицинского факультета СПбГУ.

Санкт-Петербургский государственный университет.

Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9.

E-mail: office@inform.pu.ru

Гзгзян Александр Мкртичевич — д. м. н., заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий НИИ АГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Niauri Dariko Aleksandrovna — MD, Professor Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St. Petersburg State University.

St. Petersburg State University Russia.

199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab. d. 7–9.

E-mail: office@inform.pu.ru

Dzhemlihanova Lyailya Horyasovna — MD, Associate Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St. Petersburg State University

St. Petersburg State University Russia.

199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab. d. 7–9.

E-mail: office@inform.pu.ru

Gzgzyan Alexander Mkrtichevich — MD, Head of the Department Reproductive Technologies.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru