



Оригинальная статья

Базальный уровень лютеинизирующего гормона как основной маркер идиопатического центрального гипогонадизма у женщин

Локтионова А.С.¹ • Иловайская И.А.¹

Локтионова Анна Сергеевна – ассистент курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6836-6592>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (925) 305 06 75.
E-mail: ann-lok@yandex.ru

Иловайская Ирэна Адольфовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии, профессор курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

Актуальность. Центральный гипогонадизм (ЦГ) – синдром, характеризующийся низкими уровнями периферических половых стероидных гормонов вследствие повреждения центральной (гипоталамо-гипофизарной) регуляции репродуктивной системы. Клинически у женщин он проявляется аменореей, ановуляцией и бесплодием. Классическими критериями установления диагноза ЦГ в отсутствие органического поражения гипоталамо-гипофизарной области (то есть идиопатической формы ЦГ) служат низкие уровни гонадотропных гормонов, но определение уровней гонадотропинов в пределах референсных значений не исключает диагноз ЦГ, к тому же различные лаборатории предлагают различающиеся референсные интервалы для одних и тех же показателей. Таким образом, в настоящее время нет четких диагностических лабораторных критериев центрального женского гипогонадизма.

Цель – определить диагностическую ценность базальных уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в верификации центрального уровня поражения при гипогонадизме у женщин и выявить значения базальных уровней этих гормонов, которые могут быть использованы в качестве критериев диагностики ЦГ.

Материал и методы. В одномоментное поперечное исследование включено 87 женщин: 49 пациенток с подтвержденным диагнозом ЦГ в возрасте 18–36 лет (Me 24 [Q21; Q29]) и 38 практически здоровых женщин с регулярным оварийным менструальным циклом в возрасте 21–45 лет (Me 23 [Q23; Q28]). У всех женщин исследованы уровни ЛГ, ФСГ, эстрадиола,

тестостерона, пролактина и свободного тироксина посредством хемилюминесцентного радиоиммунного анализа.

Результаты. Статистически значимые различия между группами пациенток и контроля выявлены в уровнях ЛГ, ФСГ, эстрадиола и пролактина: уровни этих гормонов были значимо ниже у больных ЦГ. При проведении ROC-анализа данных чувствительность определения центрального генеза гипогонадизма при базальном уровне ЛГ $\leq 1,95$ МЕ/л составила 81,25%, специфичность – 91,89%; при базальном уровне ФСГ $\leq 5,075$ МЕ/л чувствительность была равна 70,00%, специфичность – 77,14%.

Заключение. Базальный уровень ЛГ $\leq 1,95$ МЕ/л, определенный методом хемилюминесцентного радиоиммунного анализа, может быть использован как критерий диагностики идиопатического ЦГ с чувствительностью более 80% и специфичностью более 90% у женщин с гипозэстрогенной аменореей.

Ключевые слова: центральный гипогонадизм, диагностика, аменорея, гонадотропин-рилизинг гормон, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон

Для цитирования: Локтионова АС, Иловайская ИА. Базальный уровень лютеинизирующего гормона как основной маркер идиопатического центрального гипогонадизма у женщин. Альманах клинической медицины. 2020;48(7):487–93. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-028.

Поступила 28.05.2020; доработана 30.06.2020; принята к публикации 16.07.2020; опубликована онлайн 11.08.2020

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

В основе регуляции полового развития и репродуктивной функции человека лежит пульсирующий паттерн нормальной секреции гонадотропин-рилизинг гормона в аркуатных ядрах гипоталамуса [1]. Взаимодействуя с рецепторами на клетках-гонадо-трофах передней доли гипофиза, он инициирует

синтез и секрецию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. В свою очередь, они воздействуют на специфические рецепторы в половых железах и стимулируют фолликулогенез и овуляцию в яичниках, сперматогенез в семенниках и стероидогенез в обеих указанных гонадах. Какой из двух гонадотропинов будет



секретироваться в данный момент, зависит от частоты пульсирующей секреции гонадотропин-рилизинг гормона. Высокая частота (более 1 импульса в час) приводит к выработке ЛГ, тогда как более низкая частота (менее 1 импульса в час) инициирует синтез и секрецию ФСГ [2].

Сбой ритма пульсирующего паттерна секреции гонадотропин-рилизинг гормона приводит к нарушению секреции гонадотропинов. В этом случае происходит дисрегуляция петли обратной связи между гонадами и гипофизом: в ответ на низкие уровни периферических половых стероидов гонадотрофы аденогипофиза не могут осуществить закономерное повышение уровней ЛГ и ФСГ вследствие нарушения гипоталамической регуляции. Описанный дефект тонкой настройки работы репродуктивной оси приводит к возникновению центрального гипогонадизма (ЦГ) [3].

ЦГ – синдром, который может быть выявлен у женщин репродуктивного возраста со сниженными уровнями периферических половых стероидов и отсутствием нормальной реакции гипофиза в виде повышения уровней гонадотропинов в ответ на снижение эстрадиола. Клинически у женщин ЦГ характеризуется первичной или вторичной аменореей на фоне гипострогенемии и бесплодием.

При подозрении на наличие ЦГ у женщины целесообразно проведение визуализирующего исследования состояния хиазмально-селлярной области, поскольку к органическому поражению этого региона головного мозга может приводить большое количество соматических заболеваний (в том числе центральной нервной системы) [4]. В данном случае предпочтительно применение магнитно-резонансной томографии [5]. При наличии органического поражения хиазмально-селлярной области диагноз ЦГ у женщины с гипострогенной аменореей не представляет сложности; при интактном состоянии этой области ЦГ является диагнозом исключения и носит название идиопатического [6]. При идиопатическом ЦГ ключевую роль в диагностике будут играть клинические особенности, анамнез и лабораторные исследования, ведущим из которых становится определение уровней гонадотропинов сыворотки.

Таким образом, сегодня диагностика ЦГ у женщин без поражения хиазмально-селлярной области основывается на определении уровней ЛГ и ФСГ: наличие низких уровней гонадотропинов в сочетании с низким уровнем эстрадиола и аменореей говорит в пользу данного диагноза. Вследствие этого синдром ЦГ часто именуют «гипогонадотропным гипогонадизмом». Но

следует помнить, что, во-первых, низконормальные и нормальные уровни указанных гормонов не исключают диагноз ЦГ; во-вторых, само понятие снижения уровней гонадотропинов требует уточнения – референсные значения ЛГ и ФСГ значительно разнятся в зависимости от лаборатории. Гормональные диагностические критерии ЦГ на данный момент не ясны. По этой причине в нашей работе мы задались целью определить диагностически значимые уровни гонадотропинов, позволяющие с наибольшей точностью установить диагноз ЦГ у женщин, страдающих аменореей на фоне гипострогенемии.

Материал и методы

В одномоментное поперечное исследование включены 49 пациенток, наблюдавшихся в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с 2015 по 2020 г. с диагнозом центрального гипогонадизма. Пациентки соответствовали следующим критериям включения: наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании, возраст от 18 до 45 лет, женский пол, аменорея первичная или вторичная (более 6 месяцев), уровень эстрадиола в плазме крови ниже референсных значений, отсутствие органического поражения органов мочеполовой системы по данным ультразвукового исследования малого таза, отсутствие органического поражения хиазмально-селлярной области головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии, сохранение функции остальных гипоталамо-гипофизарных осей.

Критериями исключения пациенток из исследования были: наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, гиперпролактинемия, гипергонадотропный гипогонадизм, органическое поражение гипоталамо-гипофизарной области.

Контрольную группу составили 38 практически здоровых женщин в возрасте 21–45 лет с регулярным овуляторным менструальным циклом, у некоторых из них на момент включения в исследование были дети. К контрольной группе применялись те же критерии исключения, что и к группе пациенток.

Сопоставимость исследуемых групп по количеству участников, возрасту и индексу массы тела приведена в табл. 1.

Дизайн исследования был одобрен независимым этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 2 от 13.02.2020).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Показатель	Пациентки с центральным гипогонадизмом	Контрольная группа
Субъекты	49 женщин с диагностированным центральным гипогонадизмом (первичная аменорея: n = 10; вторичная аменорея: n = 39)	38 здоровых женщин с овуляторным менструальным циклом (исследования проводились в раннюю фолликулярную фазу)
Возраст, годы	18–36 (24 [21; 29])	21–45 (23 [23; 28])
ИМТ, кг/м ²	16–26 (20 [18,7; 21])	18–27 (21 [20; 23])

ИМТ – индекс массы тела

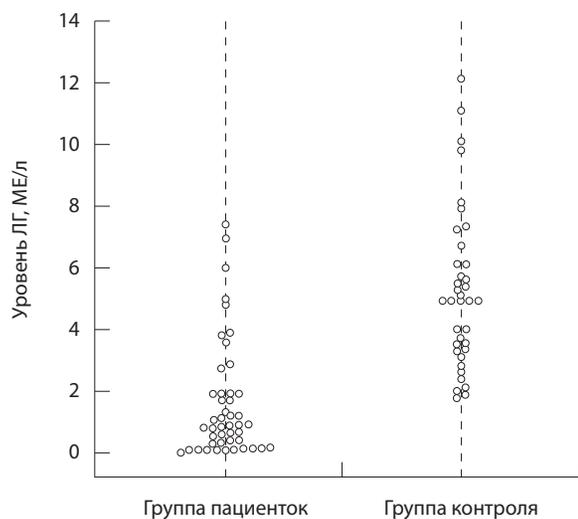
Данные в скобках представлены как медиана и интерквартильный размах (Ме [25%; 75%])

Таблица 2. Данные лабораторных исследований

Показатель	Группа пациенток (n = 49)	Контрольная группа (n = 38)	Значение p
ЛГ, МЕ/л	0,01–7,4 (0,83 [0,15; 1,9])	1,8–12,1 (4,9 [3,4; 6,1])	< 0,00001
ФСГ, МЕ/л	0,04–8,7 (3,4 [0,9; 5,05])	3–9,5 (5,6 [5,1; 6,2])	< 0,00001
Эстрадиол, пмоль/л	18–449 (72 [41; 84,4])	81–616 (167 [115; 228])	< 0,00001
Тестостерон, нмоль/л	0,3–2,97 (1 [0,695; 1,625])	0,4–2,2 (1,1 [0,8; 1,4])	0,8844
Пролактин, мМЕ/л	52,2–516 (183,8 [132; 233])	134–1057 (297 [220; 436])	< 0,00001
Т4 св., пмоль/л	8,39–19,6 (12,2 [11,25; 14])	8,4–15,4 (12,9 [11,8; 13,8])	0,4973

ЛГ – лютеинизирующий гормон, Т4 св. – свободный тироксин, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

Данные в скобках представлены как медиана и интерквартильный размах (Ме [25%; 75%])

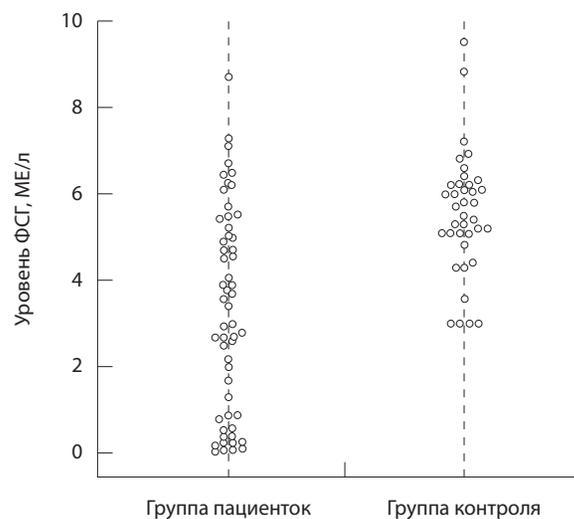
**Рис. 1.** Распределение уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) у пациенток с центральным гипогонадизмом по сравнению с группой контроля

Для обследования группы пациенток и контрольной группы применялись такие клинические методы, как сбор анамнеза, общий осмотр, измерение массы тела и роста, расчет индекса массы тела. Из лабораторных методов применяли гормональное обследование: анализ крови на ЛГ, ФСГ, эстрадиол, тестостерон, пролактин и свободный тироксин. Всем участницам исследования из обеих групп проведено измерение уровней половых гормонов, также были исследованы уровни пролактина и свободного тироксина для исключения гипотиреоза и гиперпролактинемии. Исследование уровней гормонов выполняли в клинической лаборатории ООО «Научный центр ЭФИС». Здоровые женщины проходили гормональное обследование в раннюю фолликулярную фазу (3–7-й день менструального цикла).

Указанные гормональные показатели измерялись с помощью хемилюминесцентного иммунного анализа при использовании парамагнитных частиц на автоматическом иммунохимическом анализаторе UniCel DxI 800 (Beckman Coulter, Inc., США). Референсные значения гормонов, по данным лаборатории, были следующими:

- ЛГ: 2,12–10,89 МЕ/л;
- ФСГ: 3,85–8,78 МЕ/л;
- эстрадиол: 99,0–448,0 пмоль/л;
- тестостерон: 0,45–2,91 нмоль/л;
- пролактин: 93,28–655,08 мМЕ/л;
- свободный тироксин: 7–17,66 пмоль/л.

Математическую обработку данных осуществляли при помощи программы MedCalc application.Ink (версия 17.9.7). Для определения

**Рис. 2.** Распределение уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у пациенток с центральным гипогонадизмом по сравнению с группой контроля

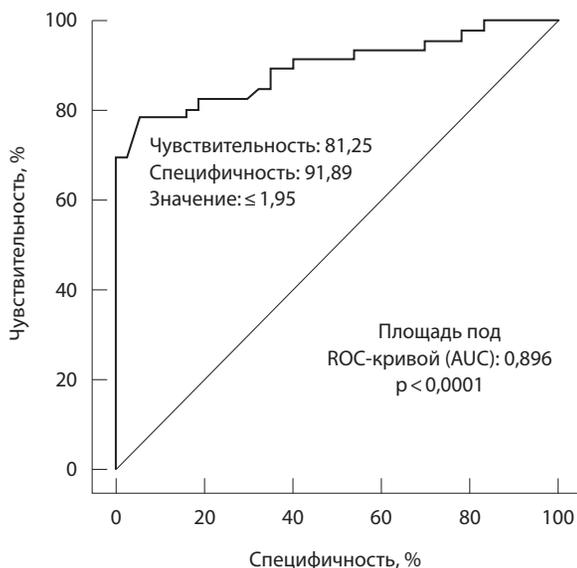


Рис. 3. Определение уровня лютеинизирующего гормона, диагностически значимого для центрального гипогонадизма

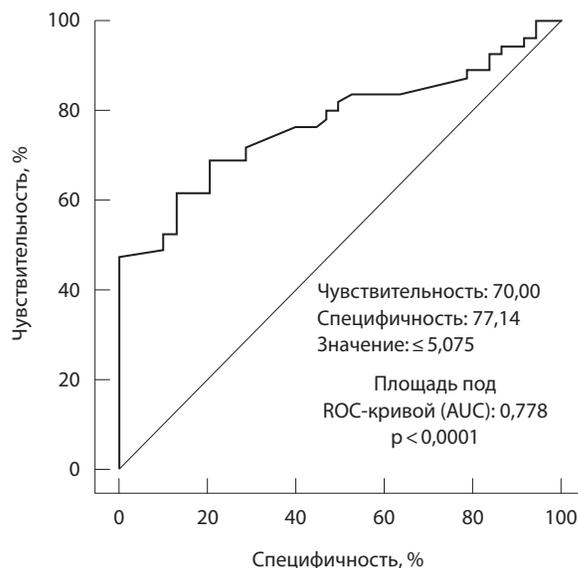


Рис. 4. Определение уровня фолликулостимулирующего гормона, диагностически значимого для центрального гипогонадизма

различий в уровнях гормонов между исследуемыми группами использовали критерий Манна – Уитни, для установления диагностически значимых отрезных точек уровней гонадотропинов – ROC-анализ. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]. За критический уровень значимости при проверке гипотез было принято значение $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 2 обобщены результаты гормонального обследования пациенток и контрольной группы. Обращает на себя внимание выраженное различие между уровнями гонадотропинов у пациенток, страдающих ЦГ, и группы контроля (рис. 1, 2). В то же время отмечается пересечение значений между группами; как было упомянуто, у пациенток с ЦГ могут фиксироваться уровни гонадотропинов в пределах референсных интервалов, что затрудняет диагностику этого состояния. В группе пациенток по сравнению с контролем также выявлены статистически значимо более низкие уровни эстрадиола, что вполне объяснимо с учетом патогенеза гипогонадизма, а также более низкие уровни пролактина.

Для определения отрезной диагностической точки уровня гонадотропинов проведена статистическая обработка полученных лабораторных данных (рис. 3–4), а также исследована диагностически значимая отрезная точка – комбинация уровней ЛГ и ФСГ, которая

указывала на центральный генез гипогонадизма. Специфичность и чувствительность комбинации ЛГ и ФСГ не имели преимуществ перед измерением ЛГ изолированно (рис. 5).

При проведении ROC-анализа данных чувствительность определения центрального генеза гипогонадизма при базальном уровне ЛГ $\leq 1,95$ МЕ/л составила 81,25%, специфичность – 91,89%; при базальном уровне ФСГ $\leq 5,075$ МЕ/л

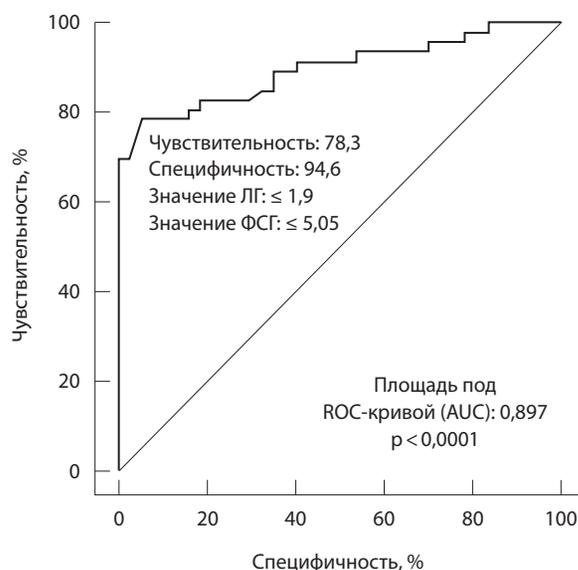


Рис. 5. Определение комбинированного значения уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), диагностически значимого для центрального гипогонадизма



чувствительность была равна 70,0%, специфичность – 77,14%.

Комбинированная диагностическая точка совокупных уровней ЛГ и ФСГ не была предпочтительной в сравнении с изолированной оценкой ЛГ, что свидетельствует о большей ценности исследования уровня ЛГ для диагностики центрального уровня поражения репродуктивной оси при гипогонадизме и о достаточности измерения в этом случае только одного гонадотропина (ЛГ).

Обсуждение

В настоящее время центральный женский гипогонадизм представляет собой недооцененную проблему. ЦГ у женщин не только отсутствие менструации и бесплодие – некомпенсированная гонадотропная недостаточность и гипоестрогемия приводят к увеличению частоты остеопороза, развитию сердечно-сосудистых заболеваний, депрессии и тревожных расстройств и даже служат независимым фактором риска смерти [7, 8]. В связи с этим своевременная диагностика и начало лечения ЦГ у женщин представляются крайне актуальными вопросами.

Референсные значения любого лабораторного показателя нередко служат предметом обсуждения. Для определения нормальных пределов того или иного маркера обычно проводятся широкие популяционные исследования; например, чтобы определить физиологический уровень тиреотропного гормона во время беременности, были проанализированы его уровни более чем у 60 тыс. здоровых беременных из нескольких десятков стран, при этом было выявлено, что нормальные значения зависят от национальности, места проживания и множества других переменных [9]. Что касается референсных диапазонов значений гонадотропинов, некоторые авторы предлагают считать уровень ФСГ и ЛГ менее 5 МЕ/л сниженным [10], однако масштабных исследований этого вопроса не проводилось. В международных рекомендациях по диагностике центральных форм гипогонадизма употребляется формулировка «низкие или низконормальные уровни гонадотропинов» [11]. Лаборатории, занимающиеся определением уровней гонадотропных гормонов, часто пользуются для установления референсных значений собственными данными, основанными на обследовании от 50 до нескольких сотен здоровых людей [12].

Итак, общепризнанными диагностическими критериями ЦГ считаются сниженные уровни ЛГ и ФСГ. Однако у некоторых пациенток с гипоестрогенной аменореей на фоне интактного

состояния гипоталамо-гипофизарной области отмечаются нарушения импульсной секреции гонадотропинов при сохранных базальных уровнях [13, 14]. В нашей выборке из 49 пациенток также были женщины, имевшие нормальные показатели уровней ЛГ и ФСГ, подтверждение чему можно увидеть на рис. 1 и 2. Тем не менее у них наблюдались овариальная дисфункция и аменорея. Исходя из вышеизложенного, лабораторная диагностика ЦГ у женщин без органических поражений хиазмально-селлярной области представляет собой весьма непростую задачу.

В нашей работе выявлены статистически значимые различия в уровнях не только гонадотропных гормонов и эстрадиола, но также и пролактина между группами пациенток и контролем, при этом в уровнях общего тестостерона значимого различия не отмечено.

На синтез и секрецию пролактина оказывает влияние большое количество биологически активных веществ. В частности, дофамин является ингибитором синтеза пролактина, а к числу его активаторов относятся эстрогены, гонадотропин-рилизинг гормон, серотонин, окситоцин, вазопрессин, эндогенные опиоиды и другие соединения [15]. Таким образом, учитывая нарушение нормального паттерна секреции гонадотропин-рилизинг гормона и низкие уровни эстрадиола при ЦГ у женщин, лактотрофы гипофиза не получают адекватного активирующего влияния и синтез пролактина снижается.

Отсутствие гиперандрогемии у пациенток в нашем исследовании указывает на то, что нормальный или низкий уровень общего тестостерона может быть рассмотрен как перспективный вспомогательный диагностический критерий для подтверждения диагноза ЦГ. Одна из самых частых причин гиперандрогемии у женщин – синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [16, 17]. Несмотря на высокую частоту распространения, СПКЯ служит диагнозом исключения. Клинические проявления нарушения работы репродуктивной оси при этом состоянии сходны с проявлениями ЦГ: ановуляция, олиго- и аменорея. Более того, у пациенток с ЦГ при ультразвуковом исследовании органов малого таза могут быть выявлены ультразвуковые признаки СПКЯ со стороны яичников – увеличение их объема и количества фолликулов [18, 19]. Отсутствие же гиперандрогемии – как клинической, так и биохимической – у пациенток с ановуляторным бесплодием исключает СПКЯ и может указывать на наличие у них ЦГ.

Полученный в нашей работе результат в совокупности с изменениями РНК-экспрессии



некоторых репродуктивно заинтересованных генов был запатентован в качестве способа диагностики идиопатического ЦГ у женщин [20].

Выводы

1. Базальный уровень ЛГ по сравнению с ФСГ обладает большей диагностической ценностью для определения идиопатического центрального гипогонадизма у женщин с аменореей на фоне гипоестрогемии и без гиперандрогемии

в отсутствие органического поражения хиазмально-селлярной области головного мозга и других причин аменореи.

2. Полученный посредством хемилюминесцентного иммунного анализа базальный уровень ЛГ $\leq 1,95$ МЕ/л может рассматриваться у женщин в качестве диагностического критерия центрального генеза идиопатического гипогонадизма с чувствительностью 81,25% и специфичностью 91,89%. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа поддержана грантом ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям), договор № 12172ГУ/2017 от 28.07.2017 (код 0034055), конкурс «УМНИК-16» (12).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в статистической обработке результатов научному сотруднику лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского А.А. Глазкову.

Литература / References

1. Stamatides GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;463:131–41. doi: 10.1016/j.mce.2017.10.015.
2. Barbieri RL. The endocrinology of the menstrual cycle. *Methods Mol Biol.* 2014;1154:145–69. doi: 10.1007/978-1-4939-0659-8_7.
3. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Haredin JP, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):547–64. doi: 10.1038/nrendo.2015.112.
4. Иловайская ИА. Опухолевые и неопухолевые заболевания гипофиза и репродуктивная система. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;3(1):120–6. [Ilovayskaya IA. [Tumoral and non tumoral pituitary lesions and reproductive system]. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;3(1): 120–6. Russian.]
5. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Mairone L, Nietamäki J, Raivio T, Pitteloud N. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev.* 2019;40(2): 669–710. doi: 10.1210/er.2018-00116.
6. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019;100(1): 39–48.
7. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(11):1049–56. doi: 10.1007/s40618-014-0169-3.
8. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31(3):301–42. doi: 10.1210/er.2009-0033.
9. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurborg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3): 315–89. doi: 10.1089/thy.2016.0457. Erratum in: *Thyroid.* 2017;27(9):1212.
10. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Warenik-Szymankiewicz A, Genazzani AR. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(1):4–11. doi: 10.1080/09513590701807381.
11. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, Murad MH, Santoro NF, Warren MP. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413–39. doi: 10.1210/jc.2017-00131.
12. Beckman Coulter Access Immunoassay System. Инструкции по использованию [Интернет]. Брея, Калифорния: Beckman Coulter, Inc.; 2018. Доступно на: <https://www.beckmancoulter.com/download/file/wsr-281550/C30211null?type=pdf>. [Beckman Coulter Access Immunoassay System. Operational Guidelines [Internet]. Brea, CA: Beckman Coulter, Inc.; 2018. Available from: <https://www.beckmancoulter.com/download/file/wsr-281550/C30211null?type=pdf>.]
13. Иловайская ИА, Зекцер ВЮ, Михайлова ДС, Дюнина ЕЮ, Гончаров НП, Мельниченко ГА. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при центральном гипогонадизме у женщин. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008;7(5):22–8. [Ilovayskaya IA, Zektser VYu, Mikhaylova DS, Donina EYu, Goncharov NP, Mel'nichenko GA. [The functional state of the hypothalamic-hypophyseal-ovarian system in central hypogonadism in women]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2008;7(5):22–8. Russian.]
14. Reame NE, Sauder SE, Case GD, Kelch RP, Marshall JC. Pulsatile gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea: evidence that reduced frequency of gonadotropin-releasing hormone secretion is the mechanism of persistent anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(5):851–8. doi: 10.1210/jcem-61-5-851.
15. Романцова ТИ. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина. Ожирение и метаболизм. 2014;11(1): 5–18. doi: 10.14341/OMET201415-18. [Romantsova TI. [Reproduction and energy balance: the integrative role of prolactin]. *Obesity and Metabolism.* 2014;11(1):5–18. doi: 10.14341/OMET201415-18. Russian.]
16. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;107(2):28-38. doi: 10.1210/er.2012-00200.



- nol Metab. 2013;98(12):4565–92. doi: 10.1210/jc.2013-2350.
17. Thurston L, Abbara A, Dhillon WS. Investigation and management of subfertility. *J Clin Pathol.* 2019;72(9):579–87. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205579.
18. Shoham Z, Conway GS, Patel A, Jacobs HS. Polycystic ovaries in patients with hypogonadotropic hypogonadism: similarity of ovarian response to gonadotropin stimulation in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 1992;58(1):37–45. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55134-6.
19. Maione L, Fèvre A, Nettore IC, Manilall A, Franco B, Trabado S, Bouligand J, Guiochon-Mantel A, Delemer B, Flanagan CA, Macchia PE, Millar RP, Young J. Similarities and differences in the reproductive phenotypes of women with congenital hypogonadotropic hypogonadism caused by GNRHR mutations and women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2019;34(1):137–47. doi: 10.1093/humrep/dey339.
20. Локтионова АС, Иловайская ИА, Енева НГ, Нефедова ЛН, Ким АИ, авторы; Локтионова АС, патентообладатель. Способ диагностики центрального гипогонадизма у женщин. Пат. 2710539 Рос. Федерация. Оpubл. 27.12.2019. [Loktionova AS, Ilovayskaya IA, Eneva NG, Nefedova LN, Kim AI, authors; Loktionova AS, assignee. Diagnostic method of central hypogonadism in women. Russian Federation patent 2710539. 2019 Dec 27.]

Basal level of luteinizing hormone as a key marker of the idiopathic central hypogonadism in women

A.S. Loktionova¹ • I.A. Ilovayskaya¹

Background: Central hypogonadism (CH) is a syndrome characterized by low levels of peripheral sex steroid hormones due to the lack of central (hypothalamic-pituitary) regulation of reproductive system. In females, CH clinically manifests by amenorrhea, anovulation, and infertility. The classical diagnostic criteria of CH in the absence of organic disease of hypothalamic-pituitary region (“idiopathic” CH) include low gonadotropin levels; however, their levels within the reference ranges do not exclude CH. Moreover, reference ranges for these parameters are different between laboratories. Thus, currently no clear laboratory diagnostic criteria for female CH are available.

Aim: To determine the diagnostic value of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) basal levels for the confirmation of CH diagnosis in women and to identify cut-offs of basal gonadotropins levels, which can be considered as diagnostic criteria for female CH.

Materials and methods: This cross-sectional study included 87 women: 49 with confirmed CH, aged 18 to 36 years (median, 24 [Q21; Q29]), and 38 healthy fertile women with regular menstrual cycles aged 21 to 45 years (median, 23 [Q23; Q28]). In all subjects, LH, FSH, estradiol, testosterone, prolactin, and free thyroxin levels were measured by chemiluminiscent immunoassay.

Results: LH, FSH, estradiol, and prolactin levels in the CH patients were significantly lower than those in healthy subjects. The ROC analysis showed that LH level ≤ 1.95 ME/l indicated the central genesis of hypogonadism with sensitivity of 81.25% and specificity of 91.89%. Basal FSH level ≤ 5.075 ME/l had a 70.00% sensitivity and 77.14% specificity for CH diagnosis.

Conclusion: Basal LH level ≤ 1.95 ME/l measured by chemiluminiscent immunoassay can be considered as an idiopathic CH diagnostic criterion in female with amenorrhea due to the hypogonadism with sensitivity of $> 80\%$ and specificity $> 90\%$.

Key words: central hypogonadism, diagnostic, amenorrhea, gonadotropin-releasing hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone

For citation: Loktionova AS, Ilovayskaya IA. Basal level of luteinizing hormone as a key marker of the idiopathic central hypogonadism in women. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(7):487–93. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-028.

Received 28 May 2020; revised 30 June 2020; accepted 16 July 2020; published online 11 August 2020

Anna S. Loktionova – Assistant, Course of Special Endocrinology, Chair of Endocrinology; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6836-6592>
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (925) 305 06 75.
E-mail: ann-lok@yandex.ru

Irena A. Ilovayskaya – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology; Professor, Course of Special Endocrinology, Chair of Endocrinology; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

Funding

The study was supported by the grant from the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology (Innovation Promotion Fund), agreement No. 12172GU/2017 from 28.07.2017 (code number 0034055).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Acknowledgements

The authors appreciate the contribution of A.A. Glazkov, Research Fellow, Laboratory of Medical and Physical Research, MONIKI, for his contribution to the statistical analysis.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation