

Добавляет
ценность диагнозуСИНЭВО
медицинская лабораторияЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

УДК 616.379-008.64

РЫКОВА О.В.

Руководитель клинического направления лабораторной диагностики компании «Синэво»

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРАНДРОГЕННОГО СТАТУСА ЖЕНЩИНЫ (обзор статьи «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology», октябрь 2014 года)

Резюме. В статье представлены современные лабораторные аспекты оценки гиперандрогении согласно вышедшему в октябре 2014 г. документу Европейского общества эндокринологов по вопросам диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology».

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, бесплодие, тестостерон.

В октябре 2014 года в журнале *European Journal of Endocrinology* опубликована статья, посвященная позиции Европейского общества эндокринологов в вопросах диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology». Высокий интерес к данному патологическому синдрому связан с высокой распространенностью СПКЯ — до 15 % женщин репродуктивного возраста имеют данное заболевание.

Вопросы оптимального комплекса современных лабораторных тестов и алгоритмы их использования играют ключевую роль в диагностическом алгоритме обследования данных женщин. Мы предлагаем обзор основных рекомендаций данного руководства по оценке андрогенного статуса женщины.

Оценка андрогенного статуса: лабораторная диагностика

Гиперандрогения является одним из диагностических критериев постановки диагноза СПКЯ. Равнозначную роль играет как биохимическая, так и клиническая гиперандрогения, и не всегда клиническая сопровождается повышенными уровнями андрогенов в крови. Какой же перечень гормонов необходим для оценки андрогении и какие диагностические алгоритмы предлагаются практическому врачу в зависимости от результатов исследования?

Ключевым гормоном при оценке андрогенного статуса первой линии остается общий тестостерон — основной циркулирующий активный андроген. Он представлен гормонально неактивной фракцией (около 60 % от общего уровня тестостерона), связанной с

глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и гормонально активной фракцией, состоящей из двух фракций: фракции, связанной с альбумином (в среднем 38–39 %), и свободной фракции (1–2 %). Таким образом, уровень синтеза ГСПГ определяет уровни биологически активного тестостерона, и у женщин данная фракция за счет высокого уровня синтеза ГСПГ, который стимулируют эстрогены, невысокая.

Определение уровня общего тестостерона в сыворотке крови проводится для установления биохимической гиперандрогении при постановке диагноза СПКЯ, исключения андрогенсекретирующих опухолей, при которых история болезни с быстрым прогрессированием симптомов вирилизации позволяет заподозрить опухолевый источник избытка андрогенов. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов, его можно определять в любой день менструального цикла, так как вариации незначительны. Однако не всегда традиционными методами лабораторной диагностики удается обнаружить повышение уровня общего тестостерона, частично это связано с возможностями данных методов. Для решения этих вопросов предлагается использование более чувствительных и специфических методов лабораторной диагностики — газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией или жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией, которые рекомендованы в качестве золотого стандарта оценки стероидных гормонов.

© Рыкова О.В., 2015

© «Международный эндокринологический журнал», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Оценка уровней свободного тестостерона, андростендиона и ДГЭА-с

Для оценки андрогенного статуса Европейское общество эндокринологов не рекомендует использовать оценку уровня свободного тестостерона, так как результаты могут не соответствовать истинному уровню биологически активного тестостерона. Наиболее чувствительным и в значительной степени предпочтительным тестом оценки биологически активного тестостерона следует считать индекс свободных андрогенов или тестостерона, который рассчитывается как соотношение между уровнем общего тестостерона и ГСПГ. Последние исследования показали высокую диагностическую чувствительность и специфичность в отношении оценки андрогенного статуса определения уровня андростендиона, предшественника тестостерона и эстрогенов, синтез которого происходит в коре надпочечников и гонадах под контролем адренокортикотропного гормона (АКТГ). Оценка уровня ДГЭА-с рекомендовано использовать в случаях подозрения на андрогенсекретирующие опухоли.

Глобулин, связывающий половые гормоны

В документе Европейского общества эндокринологов отмечается, что исследования показали отличную точность в диагностике СПКЯ низких уровней ГСПГ, которая превосходит эффективность измерения концентраций уровня андрогенов в сыворотке крови. Это позволило рассматривать низкие уровни ГСПГ как суррогатный маркер избытка андрогенов, резистентности к инсулину и предиктора развития метаболического синдрома и гестационного диабета у женщин с СПКЯ. В ряде исследований показано, что полиморфизм гена, кодирующего ГСПГ, может приводить к снижению его уровня у женщин с СПКЯ.

Каков диагностический алгоритм в случае выявления повышенных уровней общего тестостерона?

При выявлении повышенных уровней тестостерона в сыворотке крови, прежде чем устанавливать диагноз СПКЯ, необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими причинами повышенной концентрации андрогенов. В случаях увеличения уровня тестостерона более чем в два раза необходимо исключать вероятность андрогенсекретирующей опухоли. В данном случае в первую очередь рекомендуется определение уровня ДГЭА-с в комплексе с инструментальными методами визуализации надпочечников, так как, учитывая, что данный андроген на 90 % синтезируется в данных железах, он признан маркером дифференциальной диагностики источника гиперандрогении. В случае получения нормального уровня ДГЭА-с следует рассматривать диагноз гипертекоза, обычно связанного с инсулинорезистентностью или андрогенсекретирующей опухолью яичников. Однако необходимо принимать во внимание возможность определения низких уровней ДГЭА-с в случае дефекта фермента сульфатазы или рака коры надпочечников, и поэтому для исключения надпочечниково-

го генеза необходимо обязательно дополнять комплекс обследования инструментальными методами (КТ). С другой стороны, при наличии опухоли яичников повышение уровня тестостерона может быть ЛГ-зависимым. Это может привести к снижению уровня тестостерона на фоне приема некоторых препаратов: агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, содержащих эстроген-прогестин и ципротерона ацетат. Поэтому необходимо при интерпретации результатов оценки уровня тестостерона в крови учитывать лекарственный анамнез и использовать инструментальные методы визуализации яичников. В отдельных случаях увеличение уровня общего тестостерона может быть связано со значительным увеличением синтеза ГСПГ в результате применения препаратов с эстрогенной активностью (тамоксифен, ралоксифен) или в случае наличия заболевания щитовидной железы (гипертиреоза) или печени, в частности портальной гипертензии с первичным циррозом.

В случаях незначительного увеличения уровня тестостерона устанавливается, вероятнее всего (при наличии других диагностических признаков), диагноз СПКЯ. Однако Европейское общество эндокринологов отмечает необходимость обязательного исключения неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, — определения базального и АКТГ-стимулированного уровня 17-оксипрогестерона (17-ОНР) и синдрома Кушинга с оценкой уровня секреции кортизола, в том числе с проведением малой дексаметазоновой пробы.

Каков диагностический алгоритм при нормальном уровне общего тестостерона?

В практической работе специалист может столкнуться с проблемой отсутствия повышения уровня общего тестостерона на фоне наличия клиники гиперандрогении. Какой алгоритм обследования в данном случае рекомендуется использовать?

Европейское общество эндокринологов рекомендует провести тестирование уровня тестостерона альтернативным методом — методом жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии. Однако данная методика в Украине недоступна. В Европе данный лабораторный метод доступен, но не является широко распространенным, так как является достаточно дорогим. Одним из наиболее доступных диагностических тестов выявления гиперандрогении является определение уровня ГСПГ, который в большинстве клинических случаев СПКЯ снижен. Определение уровня ГСПГ и общего тестостерона с последующим расчетом индекса свободного тестостерона с использованием стандартных формул является наиболее оптимальным диагностическим решением оценки андрогенного статуса в случаях нормальных уровней общего тестостерона.

Европейское общество эндокринологов отмечает, что изменение чувствительности к рецепторам андрогенов (генетически детерминированное) может выступать одной из причин гиперандрогении при наличии нормальных уровней свободного тестостерона. Однако данная мутация гена не является маркером наследственного генеза СПКЯ.

Заключение

Гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая) является одним из диагностических критериев постановки диагноза СПКЯ согласно Роттердамским критериям 2003 г. Лабораторные методы диагностики позволяют оценить не только уровень синтеза андрогенов, но и место синтеза (яичники или надпочечники), провести дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся гиперандрогенией. На сегодняшний день оптимальный комплекс оценки андрогенного статуса, рекомендованный Европейским обществом эндокринологов, включает в себя:

— определение уровня общего тестостерона. Оценка уровня общего тестостерона проводится на первичном этапе для выявления избытка синтеза андрогенов;

— определение индекса свободного тестостерона. Данный расчетный показатель основан на определении уровня общего тестостерона и уровня ГСПГ в одной пробе, который признан наиболее чувствительным маркером биохимической гиперандрогении и отражает уровни биологически активного тестостерона, определяющего клинические проявления у женщины. Использование данного маркера особенно необходимо в случаях обнаружения нормальных уровней тестостерона;

— определение уровня андростендиона. Данный андроген, обладающий невысокой андрогенной активностью, является предшественником тестостерона и эстрогенов и предлагается сегодня как оптимальный чувствительный скрининговый маркер оценки андрогенного статуса. Особое значение определение данного андрогена имеет в случаях получения нормальных уровней общего тестостерона;

— определение уровня ДГЭА-с. При выявлении повышенного уровня общего тестостерона необходимо исключение надпочечникового генеза гиперандрогении. В данном случае оптимальным тестом является определение уровня ДГЭА-с, 90 % синтеза которого происходит в надпочечниках. Однако необходимо учитывать вероятность получения нормальных или сниженных уровней данного андрогена в случаях наличия дефекта энзима сульфатазы или аденокортикального рака. Поэтому визуальная

оценка надпочечников для исключения объемного образования в таких случаях является необходимой.

Выявление биохимической гиперандрогении у женщины с подозрением на СПКЯ требует исключения заболеваний, сопровождающихся повышенным синтезом андрогенов и требующих этиопатогенетического лечения. Согласно данному документу Европейского общества эндокринологов, необходимо обязательно исключать врожденную дисфункцию коры надпочечников, обусловленную в первую очередь недостаточностью 21-гидроксилазы. Наиболее оптимальным тестом признано определение уровня 17-оксипрогестерона (17-ОРН), андростендиона, которые повышаются на фоне снижения уровня кортизола. Другой патологией, требующей исключения в данном случае, является синдром Кушинга. В качестве оптимального комплекса скрининговых тестов исключения гиперкортизолемии рекомендовано определение уровня свободного кортизола либо в суточной моче, либо в слюне в 23:00, либо в крови (малая дексаметазоновая проба с 1 мг).

В документе Европейского общества эндокринологов нет рекомендации исключения гиперпродукции соматотропного гормона (акромегалии), которую, согласно руководству Общества эндокринологов США, целесообразно исключать, учитывая, что повышенные уровни ИФР-1 являются одним из патогенетических механизмов в развитии инсулинорезистентности и гиперандрогении [2].

Список литературы

1. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H.F., Franks S., Gambineri A., Kelestimir F., Macut D., Micic D., Pasquali R., Pfeifer M., Pignatelli D., Pugeat M., Yildiz B.O. *The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology // Eur. J. Endocrinol.* — 2014 Oct. — 171(4). — P. 1-29.

2. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A. et al. *Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab.* — Published online October 24, 2013. — doi: 10.1210/jc.2013-2350.

Получено 10.11.15 ■

Рикова О.В.

Керівник клінічного напряму лабораторної діагностики компанії «Сінево»

СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ: ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ГІПЕРАНДРОГЕННОГО СТАТУСУ ЖІНКИ

(огляд статті «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology», жовтень 2014 року)

Резюме. У статті наведено сучасні лабораторні аспекти оцінки гіперандрогенії згідно з документом Європейського товариства ендокринологів із питань діагностики та лікування синдрому полікістозних яєчників «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology», що вийшов у жовтні 2014 р.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, гіперандрогенія, безплідність, тестостерон.

Rykova O.V.

The Head of Clinical Laboratory Diagnostics of Synevo Company

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: LABORATORY DIAGNOSIS OF HYPERANDROGENIC STATUS OF A WOMAN

(A Review of the Article «The Polycystic Ovary Syndrome: a Position Statement from the European Society of Endocrinology», October 2014)

Summary. The article presents the modern laboratory aspects for evaluation of hyperandrogenism according to published in October 2014 document of the European Society of Endocrinology in the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology».

Key words: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, infertility, testosterone.