

УДК 615.25, 618.11-006.2 -07, 616.45

DOI: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.149770

Рыкова О.В.

Лаборатория «Синево», г. Киев, Украина

## Комбинированные оральные контрацептивы: оптимальный комплекс обследования Часть 2

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(7):673-676. doi: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.149770

**Резюме.** Комбинированные оральные контрацептивы — эффективные препараты контрацепции и лечения репродуктивных нарушений при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). В статье изложены основные лабораторные алгоритмы исключения самых распространенных эндокринных заболеваний, клинические проявления которых подобны СПКЯ и исключение которых необходимо для постановки диагноза данного синдрома.

**Ключевые слова:** комбинированные оральные контрацептивы; синдром поликистозных яичников; щитовидная железа; гиперпролактинемия; врожденная дисфункция коры надпочечников; синдром Кушинга; акромегалия

### Исключение врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы)

На первом этапе обследования женщины для исключения неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) (дефицит 21-гидроксилазы) достаточно определения базового уровня 17-оксипрогестерона (17-ОНП). Согласно новому руководству «Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society. Clinical Practice Guideline» (2018 г.), это позволит при уровне 17-ОНП:

— > 10 нг/мл — на 3–5-й день менструального цикла поставить диагноз неклассической формы ВДКН;

— 2–10 нг/мл — обосновать необходимость проведения пробы с синактеном. При значениях 17-ОНП > 10 нг/мл в пробе можно поставить диагноз неклассической формы ВДКН;

— при уровнях 17-ОНП < 2 нг/мл диагноз маловероятен, возможно, пациентка гетерозиготна и необходимо генетическое тестирование.

При направлении на определение уровня 17-ОНП необходимо учитывать:

— **суточную вариабельность 17-ОНП.** Максимальные уровни наблюдаются в утренние часы. Все это определяет необходимость сдавать 17-ОНП в утреннее время, натощак. При повторном обследовании оптимально оценивать в аналогичное время;

— **вариабельность по дням менструального цикла.** В периовуляторный период и лютеиновую фазу отмечаются самые высокие уровни, на 3–5-й день менструального цикла отмечаются минимальные уровни;

— **вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей.** Оценку 17-ОНП необходимо проводить в одной лаборатории (на аппарате и реагентах одного производителя), т.к. минимальные различия в определяемом уровне 17-ОНП присутствуют.

При интерпретации уровня 17-ОНП необходимо учитывать:

— **референтные пределы** — предоставлены по фазам менструального цикла. Однако для постановки

диагноза необходимо ориентироваться не на референтные пределы, а на диагностические пороги;

— **диагностические пороги** — в руководстве по диагностике ВДКН за диагностический порог 17-ОНР принят уровень 10 нг/мл (базальный или в пробе с синактеном), уровень 2 нг/мл признан пороговым для проведения пробы с синактеном;

— **день менструального цикла, когда проведено тестирование** — в руководстве регламентировано определение на 3–5-й день менструального цикла, утром в 8:00. Если уровни 17-ОНР определены во вторую фазу менструального цикла, когда в норме уровни данного гормона повышаются, использовать диагностический порог 2 нг/мл некорректно;

— **прием глюкокортикоидов** — тестирование на фоне приема данных препаратов (в любой форме) может привести к ложнонормальным или пограничным уровням 17-ОНР. В таких ситуациях рекомендовано проведение генетического тестирования;

— **незначительное повышение 17-ОНР в стимулированной пробе** с синактеном может быть у женщин с гетерозиготным вариантом наличия мутаций. В данном случае единственным диагностическим решением является проведение генетического тестирования.

В новом руководстве 2018 года большое внимание уделено необходимости учитывать высокую распространенность гетерозиготного носительства: от 1 из 50 до 1 из 71 человека в общей популяции являются гетерозиготными носителями одной или нескольких мутаций CYP21A2. И хотя данные варианты наличия мутаций не рекомендовано лечить, важно обязательно проводить генетическое консультирование для оценки возможных рисков появления классических форм ВДКН у потомства, так как теоретически женщина с неклассической формой ВДКН имеет риск классической формы у ее потомства приблизительно 1 : 250.

## Исключение синдрома Кушинга (гиперкортизолемии)

На первом этапе обследования женщины для исключения синдрома Кушинга (гиперкортизолемии), согласно руководству «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2008 г.», необходимо определять уровни кортизола и ориентироваться на диагностические пороги вероятного синдрома Кушинга:

— в слюне (сбор материала в 23:00) — более 145 нг/дл (4 нмоль/л);

— в суточной моче — уровни выше верхнего предела референтных значений для соответствующей методики (согласно данным лаборатории);

— в крови (взятие материала в 8:00) — более 1,8 мг/дл (50 нмоль/л) после приема 1 мг дексаметазона накануне или в пробе, взятой в 24:00.

Для постановки диагноза вероятного синдрома Кушинга или его исключения необходимо оценить степень вероятности синдрома Кушинга у пациента и провести тестирование минимум двумя вышеперечисленными способами.

В зависимости от результатов данного этапа тестирования алгоритм дальнейшего обследования пациента следующий:

1. Не рекомендуется дальнейшее обследование при отрицательных результатах двух разных тестов. Исключение составляют только те категории пациентов, у которых предполагается редкая форма данной патологии — циклический синдром Кушинга.

2. При положительных в отношении синдрома Кушинга результатах двух тестов рекомендуется дообследование для определения причины синдрома Кушинга при условии, что проведена оценка вероятности положительных результатов вследствие наличия состояний, ассоциированных с гиперкортизолемизмом, при отсутствии синдрома Кушинга:

— состояния, при которых есть некоторые клинические признаки синдрома Кушинга: беременность, депрессия и другие психические нарушения, алкогольная зависимость, ожирение, плохо контролируемый сахарный диабет;

— состояния, при которых нет клинических признаков синдрома Кушинга: стресс (госпитализация, операция, боль), анорексия, интенсивные нагрузки, гипоталамическая аменорея.

3. Дальнейшее обследование рекомендовано для пациентов с подозрением на циклический синдром Кушинга или если есть дискордантные результаты двух тестов (один положительный и отрицательный в отношении синдрома Кушинга результат).

**При направлении на определение уровня кортизола необходимо учитывать:**

1. **Суточную вариабельность кортизола в норме и при синдроме Кушинга.** Максимальные уровни кортизола в норме наблюдаются в утренние часы с последующим снижением и минимальными уровнями в полночь. При синдроме Кушинга изменяется циркадность ритма: максимальные уровни наблюдаются в полночь. Это определяет рекомендацию оценивать уровни кортизола в слюне или крови в 23:00 — 24:00. Оценка в суточной моче нивелирует данное изменение ритма секреции, определяя уровень синтеза кортизола за сутки.

2. **Вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей.** Оценку необходимо проводить в одной лаборатории (на аппарате и реагентах одного производителя), т.к. минимальные различия в определяемом уровне присутствуют.

3. **Лекарственный анамнез.** Любые препараты с глюкокортикоидной активностью должны быть при клинической возможности отменены. Прием эстрогенсодержащих оральных контрацептивов дает ложноположительные результаты приблизительно у половины женщин за счет повышения уровня кортизолсвязывающего глобулина в кровотоке. Рекомендовано отменить их прием за 6 недель до тестирования или, если получены повышенные результаты на фоне препаратов, провести повторное тестирование через 6 недель после отмены.

4. **Клиническое состояние пациента.** Гипоальбуминемия, наличие отеков (нефротического синдрома) могут привести к ложноотрицательным результатам.

**При интерпретации уровня кортизола необходимо учитывать:**

**1. Референтные пределы** — указаны для здоровой популяции с учетом циркадности ритма «утро/вечер». Однако для постановки диагноза необходимо ориентироваться не на референтные пределы, а на диагностические пороги с учетом времени суток и типа биологического материала.

**2. Диагностические пороги** — в руководстве по диагностике синдрома Кушинга указаны диагностические пороги кортизола для соответствующего биологического материала с учетом времени суток, которых необходимо строго придерживаться.

**3. Лекарственный анамнез.**

**4. Вероятность циклического синдрома Кушинга.** Исследования необходимо проводить 2 и более раз для выявления периода гиперкортизолемии, сменяющегося периодами нормализации уровня синтеза гормона.

## Исключение акромегалии (соматотропиномы)

На первом этапе обследования женщины для исключения акромегалии, одним из первых клинических проявлений которой могут быть нарушения репродуктивного здоровья и поликистозные яичники, согласно руководству «Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly — 2011 Update» American Association of clinical endocrinologists, 2011 г., и «Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», 2014 г., необходимо определение уровня не соматотропного гормона, а следующих показателей:

— **инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1)** — теста первой линии скрининга, который наиболее корректно оценивает уровень продукции соматотропного гормона (СТГ) за сутки, обладает высокой диагностической чувствительностью с ранних стадий нарушения синтеза гормона роста, достаточно однократно определения. Повышенные уровни ИФР-1 (выше референтного предела лаборатории) свидетельствуют о биохимической акромегалии;

— **соматотропного гормона** — не рекомендовано определять случайный уровень данного гормона в связи с его высокой суточной вариабельностью; рекомендовано (как возможный вариант) определять в течение 3 часов каждые 30 минут. При получении по крайней мере одного результата менее 1 нг/мл можно говорить о нормальной секреторной активности гипофиза;

— **СТГ в пероральном тесте нагрузки глюкозой 75 г** — золотой стандарт диагностики биохимической акромегалии. Уровень СТГ определяется в начале исследования, а затем каждые 30 минут (в общей сложности до 120 минут) после введения 75 г глюкозы. Неспособность подавить секрецию СТГ менее 1 нг/мл после введения глюкозы является диагностическим критерием акромегалии. Однако на сегодняшний день обсуждается рекомендация ввести как порог отсечки уровень в 0,4 нг/мл, учитывая, что в нескольких исследованиях (Dimagaki и др.) было показано наличие у 50 % пациентов с акромегалией

уровня СТГ ниже 1 нг/мл при повышенных уровнях ИФР-1. Диагноз акромегалии, однако, может быть исключен при СТГ менее 1 нг/мл на фоне нормальных уровней ИФР-1. Важно помнить, что при сахарном диабете возможно получение ложнонормальных уровней ИФР-1 при повышенных уровнях гликемии.

**При направлении на определение уровня ИФР-1 необходимо учитывать:**

**1. Отсутствие суточной вариабельности.**

**2. Вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей.** Оценку необходимо проводить в одной лаборатории (на аппарате и реагентах одного производителя), т.к. минимальные различия в определяемом уровне присутствуют.

**3. Лекарственный анамнез.** Прием эстрогенсодержащих оральных контрацептивов может привести к ложноотрицательным результатам (нормальным уровням ИФР-1 при наличии гиперсекреции СТГ), поэтому необходимо при клинической возможности отменить их прием до тестирования.

**4. Клиническое состояние пациента.** К снижению уровня ИФР-1, т.е. к ложноотрицательным значениям, приводят системные заболевания, катаболические состояния, печеночная или почечная недостаточность, недостаточное питание и сахарный диабет. У пациентов с плохо контролируемым диабетом нормальные уровни ИФР-1 должны оцениваться с большой осторожностью, есть необходимость повторной оценки после улучшения гликемического профиля. Повышение уровня (ложноположительные результаты) может наблюдаться при тиреотоксикозе.

**При интерпретации уровня ИФР-1 необходимо учитывать:**

**1. Референтные пределы** — для постановки диагноза биохимической акромегалии необходимо ориентироваться на повышение уровня выше верхнего предела лаборатории с учетом возраста и пола.

**2. Лекарственный анамнез.**

**3. Наличие заболеваний, которые могут следовать к ложноположительным и ложноотрицательным вариантам.**

**При интерпретации уровня СТГ необходимо учитывать:**

**1. Референтные пределы** — для постановки диагноза биохимической акромегалии необходимо ориентироваться не на референтные значения, а на диагностические пороги.

**2. Диагностические пороги** — признанным порогом биохимической акромегалии является уровень более 1 нг/мл в пробе с 75 г глюкозы.

**3. Высокую вариабельность уровня гормона,** что требует определения нескольких проб и выявления рекомендуемого порога по крайней мере в одной пробе.

## Выводы

Комбинированные оральные контрацептивы являются эффективными средствами контрацепции и лечения некоторых заболеваний, связанных с репродуктивной сферой. Перед их назначением необходимо обязательно провести оценку рисков

розвиття ускладнень. Для вибору їх з літальною метою — провести дифференціальну діагностику цілого ряду захворювань, існуючих клініку, подібну СПКЯ, но вимагаючих специфічного літання, отличного от літання данного синдрому.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє об отсутствії якого-лібо конфлікту інтересів при підготовці данної статті.

## References

1. World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use: executive summary*. 5<sup>th</sup> ed. Geneva: World Health Organization; 2015. 276 p.
2. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. *Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4565-92. doi: 10.1210/jc.2013-2350.
3. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. *The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology*. *Eur J Endocrinol*. 2014 Oct;171(4):P1-29. doi: 10.1530/EJE-14-0253.
4. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. *Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Sep;89(3):251-268. doi: 10.1111/cen.13795.
5. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. *2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children*. *Eur Thyroid J*. 2014 Jun;3(2):76-94. doi: 10.1159/000362597.
6. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum*. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
7. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
8. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. *Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 1;103(11):4043-4088. doi: 10.1210/jc.2018-01865.
9. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1526-40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
10. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, et al. *American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update*. *Endocr Pract*. 2011 Jul-Aug;17 Suppl 4:1-44.
11. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. *Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700.

Получено 01.10.2018 ■

Рикова О.В.  
Лабораторія «Сінево», м. Київ, Україна

### Комбіновані оральні контрацептиви: оптимальний комплекс обстеження Частина 2

**Резюме.** Комбіновані оральні контрацептиви — ефективні препарати для контрацепції і лікування репродуктивних порушень при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ). У статті викладені основні лабораторні алгоритми виключення найпоширеніших ендокринних захворювань, клінічні прояви яких подібні СПКЯ і ви-

ключення яких необхідно для постановки діагнозу даного синдрому.

**Ключові слова:** комбіновані оральні контрацептиви; синдром полікістозних яєчників; щитоподібна залоза; гіперпролактинемія; уроджена дисфункція кори надниркових залоз; синдром Кушинга; акромегалія

O.V. Rykova  
Synevo Laboratory, Kyiv, Ukraine

### Combined oral contraceptives: the optimal range of examination Part 2

**Abstract.** Combined oral contraceptives are effective drugs for contraception and treatment of reproductive disorders in polycystic ovarian syndrome. The article considers the main laboratory algorithms for excluding the most common endocrine diseases, the clinical manifestations of which are similar

to those in polycystic ovarian syndrome and whose exclusion is necessary to diagnose this syndrome.

**Keywords:** combined oral contraceptives; polycystic ovarian syndrome; thyroid gland; hyperprolactinemia; congenital adrenal hyperplasia; Cushing's syndrome; acromegaly