

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ: ОПТИМАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ОБСЛЕДОВАНИЯ

О.В. Рыкова

Медицинская лаборатория «Синэво»

Резюме

В обзорной статье представлены результаты исследования комбинированных оральных контрацептивов — эффективных препаратов контрацепции и лечения репродуктивных нарушений при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Изложены данные об основных лабораторных алгоритмах исключения самых распространенных эндокринных заболеваний, клинические проявления которых подобны СПКЯ и исключение которых необходимо для постановки диагноза данного синдрома.

Ключевые слова

Комбинированные оральные контрацептивы, СПКЯ, щитовидная железа, гиперпролактинемия, ВДКН, синдром Кушинга, акромегалия.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — препараты, которые относятся к группе гормональных контрацептивов, содержащие два основных гормона (эстрогены и прогестины). Основной областью применения КОК является предупреждение нежелательных беременностей, а также лечение репродуктивных нарушений, в первую очередь при синдроме поликистозных яичников.

За основу предложенных алгоритмов обследования взяты рекомендации из руководств мировых сообществ:

1. Европейского сообщества по контрацепции «Medical eligibility criteria for contraceptive use», 5-е издание, 2015.

2. Американского общества эндокринологов «Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», 2013.

3. Европейского общества эндокринологов «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology», 2014.

Рекомендации по использованию КОК как метода контрацепции должны начинаться с оценки наличия факторов риска, которые помогут выделить группу женщин с высокими рисками развития осложнений в результате приема данных препаратов.

Согласно руководству ВООЗ «Медицинские критерии приемлемости для использо-



вания методов контрацепции», 5-е издание, 2015, выделяют четыре категории приемлемости для использования методов контрацепции. Это позволяет определить, для каких женщин данный метод контрацепции абсолютно приемлем (1-я категория), а для кого неприемлем, в связи с чем необходимо рекомендовать другие методы контрацепции (4-я категория).

Категории критериев приемлемости для использования методов контрацепции:

Категория 1. Состояния, при которых не существует никаких ограничений для использования метода контрацепции.

Категория 2. Состояния, при которых преимущества использования метода в целом превосходят теоретические или доказанные риски.

Категория 3. Состояния, при которых теоретические или доказанные риски обычно превышают преимущества использования метода.

Категория 4. Состояния, при которых применение метода контрацепции представляет собой неприемлемый риск для здоровья.

Основные риски, которые необходимо оценивать перед назначением КОК как метода контрацепции:

1. Риски тромбоза: венозного и артериального. Обязателен сбор анамнеза, включая оценку наличия в анамнезе тромботических событий как у женщины, так и у родственников первой линии родства, наличие данных о генетически детерминированных формах тромбофилии. Лабораторное тестирование в случаях наличия семейного анамнеза высокого риска тромбоза для выявления генетических форм тромбофилий не рекомендовано, учитывая, что невозможно протестировать все возможные формы. При этом отрицательный результат на выявление пяти наиболее распространенных тромбофилий на фоне семейного анамнеза тромбоза может привести к ошибочной оценке индивидуальных тромботических рисков у конкретной женщины как низких.
2. Наличие целого ряда заболеваний и других факторов риска: гипертензии, мигрени с аурой, ожирения, сахарного диабета с сосудистыми осложнениями, тяжелых заболеваний печени, крови, системной красной волчанки.
3. Учет возрастного фактора риска развития осложнений, курения (включая количество сигарет в день).

4. Оценка рисков при онкопатологии.

5. Учет медикаментозного анамнеза на момент консультирования по поводу назначения КОК, включая прием фитопрепаратов.

6. Оценка рисков в послеродовом периоде в зависимости от длительности послеродового периода и факта кормления грудью.

Более подробно оценить категории приемлемости назначения КОК можно в документе, перейдя по ссылке: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf;jsessionid=94B3C2BCC107411C55D5EF3584EA83A3?sequence=1

С другой стороны, КОК могут применяться с лечебной целью. При синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) они рекомендованы как препараты первой линии, и их эффективность доказана в ходе многочисленных исследований. Однако, несмотря на это, оценка рисков развития осложнений при приеме данных препаратов должна проводиться аналогично вышеуказанному алгоритму.

Известно, что СПКЯ — это по-прежнему диагноз исключения, и каждое руководство по диагностике и лечению данного синдрома указывает на необходимость исключения целого ряда заболеваний, которые имеют клинику, подобную СПКЯ. В зависимости от того, какое руководство используется, перечень всегда включает исключение патологии щитовидной железы, гиперпролактинемии, ВДКН (неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы), синдрома Кушинга (гиперкортизолемии).

Одним из четко определяющих данный перечень с градацией «Всем» и «Всем, у кого есть клиника СПКЯ и характерные для другого заболевания клинические данные» является руководство Американского общества эндокринологов «Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», 2013 г. Авторы руководства высказались в поддержку Роттердамских критериев 2003 г. постановки диагноза СПКЯ, отметив некоторые особенности в разные периоды жизни женщины.

1. Диагноз у женщин репродуктивного возраста. Постановка диагноза СПКЯ проводится при наличии двух из трех следующих критериев: избыток андрогенов (клиническая и/или биохимическая гиперандрогения), дисфункция овуляции и поликистозные яичники при условии, что исключены заболевания, которые могут приводить к клинической картине, подобной СПКЯ.

Согласно рекомендациям данного руководства, у всех женщин с подозрением на СПКЯ необходимо исключить следующую патологию:

- патологию щитовидной железы;
- гиперпролактинемию;
- ВДКН, неклассический вариант, обусловленный в первую очередь дефицитом 21-гидроксилазы.

Данное обследование рекомендовано провести всем женщинам.

В клинических ситуациях, когда клиника СПКЯ (клиника гиперандрогении, овulatory нарушения, поликистозные яичники по данным УЗИ) сочетается с клиническими особенностями других заболеваний, необходимо провести исключение этих патологий для дальнейшей коррекции объемов и методов лечения. Рекомендовано исключить следующие состояния и заболевания:

- беременность;
- гипоталамические формы аменореи, включая функциональную аменорею;
- первичную яичниковую недостаточность;
- андроген-продуцирующие опухоли;
- синдром Кушинга;
- акромегалию;
- редкие формы — другие формы ВДКН (дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит 3 β -гидроксистероид-дегидрогеназы), синдром тяжелой инсулинорезистентности, прием препаратов, нарушения полового развития, другие.

2. Диагноз СПКЯ в подростковом периоде. В руководстве указано, что диагноз СПКЯ у девочки-подростка может быть поставлен на основании наличия клинических и/или биохимических признаков гиперандрогении (после исключения вышеперечисленных патологий) в присутствии постоянной олигоменореи. Ановуляторные симптомы и морфологические признаки поликистозных яичников в подростковом периоде не могут быть достаточными для постановки диагноза, учитывая, что это может быть отражением физиологического этапа репродуктивного созревания.

3. Диагностика СПКЯ в перименопаузе и менопаузе. Хотя в настоящее время нет разработанных диагностических критериев СПКЯ в перименопаузе и менопаузе у женщин, авторы указывают, что предполагаемый диагноз СПКЯ может быть основан на хорошо документированной истории оли-

гоменореи и гиперандрогении в течение репродуктивного периода. Обнаружение по данным УЗИ поликистозных яичников с большой вероятностью свидетельствует о наличии СПКЯ, хотя этот признак маловероятен у менопаузальных женщин.

В документе Европейского общества эндокринологов «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology», 2014, перечень заболеваний практически аналогичный с указанием наиболее оптимальных скрининговых тестов, которые помогают выявить женщин с возможным наличием заболевания и требующих дополнительного обследования.

Далее в статье мы остановимся на основных алгоритмах скринингового обследования для исключения данных патологий, оптимальных лабораторных тестах, особенностях их назначения и алгоритмах интерпретации.

Исключение патологии щитовидной железы. На первом этапе обследования женщины для исключения патологии щитовидной железы достаточно определения тиреотропного гормона (ТТГ), который позволит выделить три категории:

- с эутиреоидным статусом (уровень ТТГ в пределах референтных значений лаборатории);
- повышенными уровнями ТТГ, что будет свидетельствовать о гипотиреозе. Для решения вопроса манифестный или субклинический гипотиреоз необходимо будет дообследование: определение свободных фракций Т₄, Т₃ (при необходимости), наличия антител к тиреопероксидазе (АТПО), тиреоглобулину (при необходимости). Объем исследований будет определять эндокринолог;
- снижением уровня ТТГ, что может свидетельствовать не только о тиреотоксикозе, но и вторичном гипотиреозе. Для решения вопроса манифестный или субклинический тиреотоксикоз и проведения дифференциальной диагностики с вторичным гипотиреозом необходимо будет дообследование: определение свободных фракций Т₄, Т₃ (при необходимости), наличия антител к рецептору ТТГ (АТ рТТГ). Объем исследований будет определять эндокринолог.

При направлении на определение уровня ТТГ необходимо учитывать:

- суточную вариабельность ТТГ. Максимальные уровни наблюдаются в период 2:00-



4:00, минимальные уровни — в 14:00-16:00. Данные исследований суточной вариабельности свидетельствуют, что в период с 8:00 до 9:30 уровень ТТГ может снизиться на 50% (по сравнению с ночным пиком). Все эти данные о вариабельности данного гормона определяют необходимость сдавать ТТГ в утреннее время, натощак и с учетом времени сдачи. При повторном обследовании оптимально оценивать ТТГ в аналогичное время;

- вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей. Оценку ТТГ необходимо проводить в одной лаборатории (на аппарате и реагентах одного производителя), т.к. минимальные отличия в определяемом уровне ТТГ присутствуют;
- вариабельность при стрессе. Важно соблюдать физический и эмоциональный покой перед сдачей анализа, в том числе нормальный режим сна. Это особенно важно для тех, кто работает в ночное время, летает со сменой часовых поясов — все это может отразиться на уровне ТТГ.

При интерпретации уровня ТТГ необходимо учитывать:

- референтные пределы — это уровни ТТГ только у 95% всех здоровых людей, 5% здоровых имеют уровни ТТГ несколько выше или ниже пределов. Это определяет необходимость дополнительного обследования и учета клинической картины в случаях, когда уровень ТТГ незначительно выходит за референтные пределы;
- диагностические пороги — это принятые уровни того или иного гормона, которые позволяют диагностировать то или иное заболевание или требующие дополнительного обследования. Данные уровни могут входить в референтные пределы. Например, известно, что во время беременности интерпретация ТТГ зависит от триместра (триместрспецифичные уровни): 2,5 МЕ/л для первого и 3,0 для второго и третьего триместров. Поэтому при интерпретации необходимо учитывать диагностические цели;
- суточную вариабельность ТТГ, о которой указано выше.

Исключение гиперпролактинемии. На первом этапе обследования женщины для исключения гиперпролактинемии достаточно определения пролактина (ПРЛ), который позволит выявить гиперпролактинемия.

Согласно руководству «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», 2011 г., для постановки диагноза гиперпролактинемии рекомендовано однократное определение уровня ПРЛ при условии исключения влияния факторов, которые могут повышать уровни гормона.

1. Физиологические причины повышения уровня ПРЛ: коитус, интенсивные физические нагрузки, сон, стресс (включая стресс при венепункции), лактация, беременность.
2. Прием медикаментов: эстрогены, оральные контрацептивы, препараты заместительной гормональной терапии, блокаторы рецепторов допамина (фенотиазины), антагонисты допамина (метоклопрамид), антигипертензивные препараты, антигистаминные препараты (H_2), холинергические агонисты, анестетики, противосудорожные, антидепрессанты, антипсихотические препараты, нейролептики, нейропептиды, опиаты и антагонисты опиатов.

Согласно руководству, данные препараты должны быть отменены (при клинической возможности) на 3 дня или заменены на препараты, которые не стимулируют синтез ПРЛ. В случае получения повышенных уровней ПРЛ на фоне приема данных препаратов необходимо повторное тестирование (в условиях отмены) или учет возможности препарат-индуцированной гиперпролактинемии. С другой стороны, необходимо учитывать прием препаратов, снижающих уровень ПРЛ, — дофаминергических (бромкриптин, каберголин, тергурид, ропинерол), которые приведут к несвоевременной диагностике наличия патологии.

Уровни пролактина, при которых устанавливают диагноз гиперпролактинемии, согласно руководству, следующие:

- гиперпролактинемия — повышение более 25 нг/мл;
- повышение более 200 нг/мл, которое наиболее вероятно обусловлено пролактиномой;
- повышение более 200 нг/мл, которое обусловлено приемом препаратов;
- уровень более 500 нг/мл характерен для макроаденомы.

После установления наличия гиперпролактинемии необходимо дообследование для исключения целого ряда состояний и заболеваний:

1. Патологии щитовидной железы (гипотиреоза) — определение ТТГ и свободного тирок-

сина (T_4 свободный). Выявление гипотиреоза требует заместительной терапии, на фоне которой возможна нормализация уровня пролактина без назначения специфического лечения гиперпролактинемии.

2. Опухолей гипоталамо-гипофизарной области: соматотропиномы, краниофарингиомы, герминомы, менингиомы, гранулемы, травм, включая операционные, воспалительных поражений, воздействие облучения — проведение инструментальных методов визуализации, определение других гормонов гипофиза.
3. Почечной недостаточности — оценка уровня креатинина.
4. Гиперпролактинемии за счет увеличения макропролактина — определение макропролактина. Уровень макропролактина более 60% (Roche, Cobas) будет свидетельствовать о макропролактинемии (увеличение ПРЛ за счет гормонально неактивной фракции). Это необходимо учитывать при определении тактики лечения гиперпролактинемии.
5. Целого ряда других причин: травмы грудной клетки, эпилептические эпизоды, синдром поликистозных яичников.

При направлении на определение уровня ПРЛ необходимо учитывать:

- суточную вариабельность ПРЛ. Максимальные уровни наблюдаются в период 2:00-4:00. Все это определяет необходимость сдавать ПРЛ в утреннее время, натощак, с учетом времени подъема после сна. При повторном обследовании оптимально оценивать ПРЛ в аналогичное время;
- вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей. Оценку ПРЛ необходимо проводить в одной лаборатории (на аппарате и реагентах одного производителя), т.к. минимальные отличия в определяемом уровне ПРЛ присутствуют;
- вариабельность при стрессе. Важно соблюдать физический, эмоциональный и сексуальный покой перед сдачей анализа, в том числе нормальный режим сна. Это особенно важно для тех, кто работает в ночное время, летает со сменой часовых поясов — все это может отразиться на уровне ПРЛ.

При интерпретации уровня ПРЛ необходимо учитывать:

- референтные пределы — это уровни ПРЛ только у 95% всех здоровых людей, 5%

здоровых имеют уровни ПРЛ несколько выше или ниже пределов. Это определяет необходимость дополнительного обследования и учета клинической картины в случаях, когда уровень ПРЛ незначительно выходит за референтные пределы, в первую очередь факторы стресса;

- диагностические пороги — в руководстве по диагностике гиперпролактинемии диагностическим порогом ПРЛ принят уровень 25 нг/мл;
- возможность «hook-effect» (лабораторный эффект, который может наблюдаться при крайне высоких уровнях гормона). Это ведет к невозможности определить истинные уровни гормона — чаще всего определяются уровни в пределах референтных значений или несколько повышены. Для реагентов Roche на аппаратах Cobas данный эффект может быть при уровнях ПРЛ, превышающих 12690 нг/мл. Данные уровни ПРЛ могут наблюдаться при макроаденомах, которые сопровождаются не только клиникой гиперпролактинемии, но и эффектами сдавления опухолью окружающих тканей (выраженными головными болями, нарушением полей зрения). Согласно вышеуказанному руководству, в ситуациях наличия клиники, данных МРТ о макроаденоме и уровнях ПРЛ в пределах референтных значений необходимо повторное тестирование уровня ПРЛ в пробах с разведением 1:100 для возможности получения истинного уровня гормона, определения объема терапии и контроля эффективности лечения (снижения уровня ПРЛ);
- вариабельность ПРЛ — суточную, о которой указано выше, а также вследствие стресса, физической и сексуальной активности.

Исключение ВДКН (дефицит 21-гидроксилазы). На первом этапе обследования женщины для исключения неклассической формы ВДКН (дефицит 21-гидроксилазы) достаточно определения базового уровня 17-оксипрогестерона (17-ОНП). Согласно руководству «Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2010» это позволит:

- при уровне 17-ОНП > 10 нг/мл на 3-5-й день менструального цикла поставить диагноз неклассической формы ВДКН;
- при уровнях 17-ОНП 2-10 нг/мл необходимо провести пробу с синактеном. При



значениях > 10 нг/мл можно поставить диагноз неклассической формы ВДКН;

- при уровнях 17-ОНР < 2 нг/мл диагноз маловероятен, возможно, гетерозигота.

При направлении на определение уровня 17-ОНР необходимо учитывать:

- суточную вариабельность 17-ОНР. Максимальные уровни наблюдаются в утренние часы. Все это определяет необходимость сдавать ПРЛ в утреннее время, натощак. При повторном обследовании оптимально оценивать ПРЛ в аналогичное время;
- вариабельность по дням менструального цикла. В перiovуляторный период и лютеиновую фазу отмечаются самые высокие уровни, на 3-5-й день менструального цикла отмечаются самые минимальные уровни;
- вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей. Оценку 17-ОНР необходимо проводить в одной лаборатории (на аппарате и реагентах одного производителя), т.к. минимальные отличия в определяемом уровне 17-ОНР присутствуют.

При интерпретации уровня 17-ОНР 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 диагностическим порогом ПРЛ 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.

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 корти-

зола 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 (сбор 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 как минимум двумя вышеперечисленными тестами.

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

1. Не рекомендуется дальнейшее обследование при отрицательных результатах двух разных тестов. Исключение только у тех категорий пациентов, где подозревается 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 гиперкортизолизмом, 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 (госпитализации, операции, 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).

При направлении на определение уровня кортизола необходимо учитывать:

- 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, оценивая уровень синтеза кортизола за сутки;
- вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей. Оценку необходимо проводить в одной лаборатории (на аппарате и реагентах одного производителя), т.к. минимальные отличия в определяемом уровне присутствуют;
- лекарственный анамнез. Любые препараты с глюкокортикоидной активностью должны быть по возможности отменены. Прием эстрогенсодержащих оральных контрацептивов дает ложноположительные результаты приблизительно у половины женщин за счет увеличения уровня кортизол-связывающего глобулина в кровотоке. Поэтому необходимо по возможности отменить их прием за 6 недель до тестирования или, если получены повышенные результаты на фоне препаратов, провести повторное тестирование через 6 недель после отмены;
- клиническое состояние пациента. Гипоальбуминемия, наличие отеков (нефротического синдрома) может привести к ложноотрицательным результатам.

При интерпретации уровня кортизола необходимо учитывать:

- референтные пределы — указаны для здоровой популяции с учетом циркадности ритма утро и вечер. Однако для постановки диагноза необходимо ориентироваться не на референтные пределы, а на диагностические пороги с учетом времени суток и типа биологического материала;
- диагностические пороги — в руководстве по диагностике синдрома Кушинга указаны диагностические пороги кортизола для соответствующего биологического материала с учетом времени суток, которых необходимо строго придерживаться;
- лекарственный анамнез;
- вероятность наличия 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. является определение уровня:

- инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) — теста первой линии скрининга, который наиболее корректно оценивает уровень продукции СТГ за сутки, обладает высокой диагностической чувствительностью на ранних стадиях нарушений синтеза гормона роста, достаточно однократного определения. Повышенные уровни ИФР-1 (выше референтного предела лаборатории) свидетельствуют о биохимической акромегалии;
- соматотропного гормона (СТГ) — определять СТГ 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 до менее 1 нг/мл после введения глюкозы является диагностическим критерием акромегалии. Однако на сегодняшний день обсуждаются рекомендации ввести как порог отсечки уровень в 0,4 нг/мл, учитывая, что в нескольких исследованиях (Dimaraki 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 и нормальных уровнях ИФР-1. Данный тест имеет свои ограничения в применении у пациентов с сахарным диабетом.



При направлении на определение уровня ИФР-1 необходимо учитывать:

- отсутствие суточной вариабельности;
- вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей. Оценку необходимо проводить в одной лаборатории (на аппарате и реагентах одного производителя), т.к. минимальные отличия в определяемом уровне присутствуют;
- лекарственный анамнез. Прием эстрогенсодержащих оральных контрацептивов может вести к ложноотрицательным результатам (нормальным уровням ИФР-1 при наличии гиперсекреции СТГ), поэтому необходимо по возможности отменить их прием до тестирования;
- 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:

- референтные пределы — для постановки диагноза биохимической акромегалии необходимо ориентироваться на повышение

уровня выше верхнего предела лаборатории с учетом возраста и пола;

- лекарственный анамнез;
- наличие заболеваний, которые могут вести к ложноположительным и ложноотрицательным вариантам.

При интерпретации уровня СТГ необходимо учитывать:

- референтные пределы — для постановки диагноза биохимической акромегалии необходимо ориентироваться не на референтные значения, а на диагностические пороги;
- диагностические пороги — признанным порогом биохимической акромегалии признан уровень более 1 нг/мл в пробе с 75 г глюкозы;
- высокую вариабельность уровня гормона, что требует определения нескольких проб и выявление рекомендуемого порога, по крайней мере в одной пробе.

Выводы

Комбинированные оральные контрацептивы являются эффективными методами контрацепции и лечения при некоторых заболеваниях, связанных с репродуктивной сферой. Перед их назначением необходимо обязательно провести оценку рисков развития осложнений и дифференциальную диагностику целого ряда заболеваний, имеющих клинику, подобную СПКЯ, но требующие специфического лечения, отличного от лечения данного синдрома.

Надійшла до редакції 20.03.2018 р.

Combined oral contraceptives: optimal examination complex

O.V. Rykova

Abstract

The review article presents the results of a study of combined oral contraceptives – the effective drugs for contraception and treatment of reproductive disorders in polycystic ovary syndrome (PCOS). The article describes data on the basic laboratory algorithms for excluding the most common endocrine diseases, the clinical manifestations of which are similar to PCOS and elimination of which is necessary for diagnosing the syndrome.

Keywords: combined oral contraceptives, PCOS, thyroid gland, hyperprolactinemia, adrenogenital syndrome, Cushing syndrome, acromegaly.