



Синдром поликистоза яичников: лабораторная диагностика гиперандрогенного статуса женщины



О.В. Рыкова, руководитель клинического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

В статье представлены современные аспекты лабораторной оценки состояния гиперандрогении у женщин согласно руководству Европейского общества эндокринологов относительно диагностики и лечения синдрома поликистоза яичников (октябрь 2014).

Ключевые слова: синдром поликистоза яичников, гиперандрогения, тестостерон.

В октябре 2014 г. в журнале *European journal of endocrinology* была опубликована статья, посвященная позиции Европейского общества эндокринологов (ESE) касательно диагностики и лечения синдрома поликистоза яичников (СПКЯ) [1]. Ранее, в декабре 2013 г., вышло руководство Американского общества эндокринологов по диагностике и лечению СПКЯ [2]. Большой интерес в научном мире к данному патологическому синдрому связан с его высокой встречаемостью. СПКЯ является наиболее распространенной гормональной дисфункцией яичников, сопровождающейся избытком андрогенов у женщин. Заболевание приводит, с одной стороны, к снижению репродуктивных возможностей, а с другой — к развитию изменений углеводного обмена, инсулинорезистентности. Это в свою очередь вызывает долгосрочные нарушения здоровья женщины, которые определяют не только качество жизни, но и ее продолжительность.

Биохимическая гиперандрогения является одним из критериев постановки диагноза СПКЯ. Поэтому вопросы выбора оптимального комплекса современных лабораторных тестов и алгоритмов их использования играют ключе-

вую роль при ведении данной категории пациенток. Мы предлагаем обзор основных рекомендаций ESE по оценке андрогенного статуса женщины [1].

Оценка андрогенного статуса: лабораторная диагностика

Гиперандрогения является одним из основных критериев постановки диагноза СПКЯ. При этом равнозначную ценность имеет как биохимическая, так и клиническая гиперандрогения. Не во всех случаях последняя сопровождается повышенными уровнями андрогенов в крови, что частично связано с возможностями традиционной лабораторной диагностики. В руководстве ESE содержатся рекомендации по применению современных тестов, наиболее адекватно отражающих уровень андрогенов, в частности метода тандемной масс-спектрометрии, которая характеризуется наиболее высокой точностью в измерении содержания гормонов.

Какой же перечень анализов гормональной панели необходим при постановке диагноза СПКЯ, и какие диагностические алгоритмы предлагаются практическому врачу в зависимости от результатов обследования?

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

Ключевым гормональным тестом, оценивающим андрогенный статус, остается определение уровня общего тестостерона. Это основной циркулирующий в крови активный андроген, половина которого в организме женщины образуется в результате периферической конверсии андростендиона, синтезируемого в коре надпочечников и яичниках, а остальная часть секретируется непосредственно в данных органах. В норме около 60% циркулирующего тестостерона связано с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), который биологически неактивен. Остальное количество связано альбумином (в тканях тестостерон отсоединяется от альбумина и быстро в них диффундирует), и только 1-2% гормона находится в свободной форме. Обе фракции – свободная и связанная с альбумином – присутствуют в тканях (их сумма составляет биологически доступный тестостерон), в то время как ГСПГ эффективно ингибирует действие тестостерона. У женщин свободная фракция гормона низкая за счет высокого уровня синтеза ГСПГ, который стимулируют эстрогены.

Определение уровня общего тестостерона в сыворотке крови проводится с целью установления биохимической гиперандрогении при постановке диагноза СПКЯ, исключения андроген-секретирующих опухолей, при которых история болезни с быстрым прогрессированием симптомов вирилизации позволяет заподозрить опухолевый источник избытка андрогенов. Согласно рекомендациям ESE, уровень тестостерона можно измерять в любой день менструального цикла, так как его вариации незначительны. Однако не всегда с помощью традиционных методов лабораторной диагностики удастся обнаружить повышение синтеза тестостерона, частично это связано с возможностями этих тестов. Для решения подобных вопросов предлагается использовать более чувствительные и специфичные методы лабораторной диагностики – газовую хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией или жидкостную хроматографию в комбинации с tandemной масс-спектрометрией, которые рекомендованы в качестве золотого стандарта в оценке концентраций стероидных гормонов.

Оценка уровней свободного тестостерона, андростендиона и дезигроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-с)

Для оценки андрогенного статуса эксперты ESE не рекомендуют осуществлять анализ на свободный тестостерон, ибо результаты теста могут не соответствовать его истинному уровню. Наи-

более чувствительным и в значительной степени предпочтительным тестом в определении биологически активного тестостерона следует рассматривать индекс свободных андрогенов или тестостерона, который рассчитывается как соотношение между уровнем общего тестостерона и ГСПГ. Концентрацию ДГЭА-с рекомендовано измерять при подозрении на андроген-секретирующие опухоли.

Современные методы диагностики, включая определение андрогенов с помощью tandemной масс-спектрометрии, показали высокую диагностическую чувствительность и специфичность в отношении оценки андрогенного статуса теста на андростендион – предшественник тестостерона и эстрогенов, синтез которого происходит в коре надпочечников и гонадах под контролем аденокортикотропного гормона (АКТГ). Андростендион обладает более слабым андрогенным действием, для него характерны выраженные (до 40%) суточные колебания с максимальным уровнем в утренние часы (7.00-10.00) и минимальным – в вечерние (23.00). У женщин его концентрация зависит от фазы менструального цикла с максимумом в его середине цикла; при физиологической беременности содержание данного гормона в крови повышается. Уровень синтеза андростендиона отражает функциональную активность коры надпочечников и гонад. Так, его повышение может свидетельствовать о наличии гиперплазии, рака коры надпочечников, АКТГ-продуцирующей опухоли. В более редких случаях снижение уровня андростендиона может свидетельствовать о поражении коры надпочечников или гонад. Этот тест выполняют в комплексе с анализами на другие андрогены для оценки андрогенного статуса и выявления источника гиперандрогении. Он является одним из маркеров врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленной недостаточностью 21-гидроксилазы (анализы на 17-оксипрогестерон и кортизол), и используется для мониторинга эффективности глюкокортикоидной терапии при данном заболевании.

Глобулин, связывающий половые гормоны

В руководстве ESE отмечается, что низкие уровни ГСПГ в эпидемиологических исследованиях показали высокую точность в диагностике СПКЯ, которая превосходит эффективность измерения концентраций андрогенов в сыворотке крови. Это позволило рассматривать низкие уровни ГСПГ как суррогатный маркер резистентности к инсулину и избытка андрогенов, а также в качестве предиктора развития метаболического синдрома

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



и гестационного диабета у пациенток с СПКЯ. В ряде исследований обнаружено, что полиморфизм гена, кодирующего ГСПГ, может приводить к снижению уровней ГСПГ у женщин с СПКЯ.

Диагностический алгоритм при повышенном уровне тестостерона

При выявлении повышенных уровней тестостерона в сыворотке крови, прежде чем устанавливать диагноз СПКЯ, необходимо его дифференцировать с другими причинами гиперандрогенемии. При повышении концентрации тестостерона более чем в два раза следует исключить наличие андроген-секретирующей опухоли. В данном случае в первую очередь рекомендуется определить уровень ДГЭА-с в комплексе с инструментальными методами визуализации надпочечников. Учитывая то, что этот андроген на 90% синтезируется в этих железах, он признан маркером дифференциальной диагностики источника гиперандрогенемии. При получении нормального уровня ДГЭА-с следует рассматривать диагноз гипертекоза, обычно связанного с инсулинорезистентностью или андроген-секретирующей опухолью яичников. Однако необходимо принимать во внимание возможность определения низких уровней ДГЭА-с в случае дефекта фермента сульфатазы или рака коры надпочечников. При наличии опухоли яичников повышение уровня тестостерона может быть зависимым от лютеинизирующего гормона; его снижения можно достичь применением некоторых препаратов: агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, эстроген-прогестинных средств и ципротерона ацетата. Поэтому при интерпретации результатов оценки уровня тестостерона в крови необходимо учитывать лекарственный анамнез и дополнительно проводить инструментальное исследование для визуализации яичников.

В редких случаях повышение уровня общего тестостерона может быть связано со значительным повышением синтеза ГСПГ на фоне приема препаратов с эстрогенной активностью (тамоксифен, ралоксифен) либо при наличии заболеваний щитовидной железы (гипертиреоз) и печени, в частности портальной гипертензии с первичным циррозом.

При незначительном повышении уровня тестостерона (и наличии других диагностических признаков) у пациентки вероятней всего имеет место СПКЯ. Однако в руководстве ESE указывается на необходимость обязательного исключения неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы (определение базального и АКТГ-стимулированного уровней

17-оксипрогестерона), а также синдрома Кушинга с оценкой секреции кортизола, в т.ч. с проведением малой дексаметазоновой пробы.

Диагностический алгоритм при нормальном уровне тестостерона

В практической работе специалист может столкнуться с проблемой отсутствия повышенного уровня общего тестостерона на фоне клиники гиперандрогенемии, в т.ч. гирсутизма. Какой алгоритм обследования в данном случае рекомендуется использовать?

ESE рекомендует провести тестирование уровня тестостерона альтернативным способом – с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Однако данная методика в Украине недоступна. В Европе вышеуказанный лабораторный метод используется, но не является широко распространенным из-за дороговизны. Одним из наиболее доступных диагностических тестов выявления гиперандрогенемии является определение уровня ГСПГ, который в большинстве клинических случаев СПКЯ снижен. Кроме того, его низкая концентрация отмечается при избыточном весе, метаболическом синдроме и семейном анамнезе диабета. Определение уровня ГСПГ и общего тестостерона с последующим расчетом индекса свободного тестостерона при использовании стандартных формул является наиболее оптимальным диагностическим решением в оценке андрогенного статуса при нормальных уровнях тестостерона.

Изменение чувствительности к рецепторам андрогенов (генетически детерминированное) может выступать одной из причин гиперандрогенемии на фоне нормальных уровней свободного тестостерона. Однако данная мутация гена не является наследственным маркером развития СПКЯ.

Заключение

Согласно Роттердамским критериям (2003), гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая) является одним из диагностических критериев постановки диагноза СПКЯ. Лабораторные методы обследования позволяют определить не только уровень, но и место синтеза андрогенов (яичники или надпочечники), провести дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся гиперандрогенемией. Сегодня оптимальный комплекс оценки андрогенного статуса, рекомендованный ESE, включает определение:

- **уровня общего тестостерона:** проводится на первичном этапе для выявления избытка синтеза андрогенов;

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

- **индекса свободного тестостерона** – данный расчетный показатель основан на измерении уровня общего тестостерона и ГСПГ в одной пробе; признан наиболее чувствительным маркером биохимической гиперандрогении, отражает концентрацию биологически активного тестостерона, определяющего клинические проявления у женщины. Использование индекса свободного тестостерона особенно важно в случаях обнаружения нормальных уровней тестостерона;
- **концентрации андростендиона** – этот андроген, обладающий невысокой андрогенной активностью, является предшественником тестостерона и эстрогенов и считается сегодня оптимальным чувствительным скрининговым маркером оценки андрогенного статуса. Особое значение определение данного андрогена имеет в случаях получения нормальных уровней общего тестостерона;
- **уровня ДГЭА-с** – при выявлении повышенного уровня общего тестостерона необходимо исключить надпочечниковый генез 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 концентраций этого андрогена в случаях наличия дефекта фермента сульфатазы или адренокортикального рака. Поэтому визуальная оценка надпочечников для исключения объемного образования является необходимой.

Выявление биохимической гиперандрогении у женщины с подозрением на СПКЯ требует исключения заболеваний, сопровождающихся повышенным синтезом андрогенов и требующих этиопатогенетического лечения. Согласно руководству ESE, следует обязательно исключить врожденную дисфункцию коры надпочечников, обусловленную в первую очередь недостаточностью 21-гидроксилазы. Наиболее оптимальным тестом признано определение уровней 17-оксипрогестерона, андростендиона, которые повышаются на фоне снижения содержания кортизола. Другая патология, требующая исключения в данном случае, – синдром Кушинга. В качестве

оптимального комплекса скрининговых тестов для исключения гиперкортизолемии используют анализы на уровни свободного кортизола либо в суточной моче, либо в слюне в 23.00, либо в крови (малая проба с 1 мг дексаметазона).

В руководстве ESE отсутствует рекомендация относительно необходимости исключения гиперпродукции соматотропного гормона (акромегалии). Специалисты Американского общества эндокринологов, напротив, считают такую тактику целесообразной, учитывая, что повышенные уровни инсулиноподобного фактора роста 1 являются одним из патогенетических механизмов в развитии инсулинорезистентности и гиперандрогении [2].

Список использованной литературы

1. 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.
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.

Синдром полікістозу яєчників: лабораторна діагностика гіперандрогенного статусу жінки

О.В. Рикова

У статті представлено сучасні лабораторні аспекти оцінки стану гіперандрогенії у жінок згідно з керівництвом Європейського товариства ендокринологів щодо діагностики та лікування синдрому полікістозу яєчників (жовтень 2014).

Ключові слова: синдром полікістозу яєчників, гіперандрогенія, тестостерон.

Polycystic ovary syndrome: laboratory diagnosis of hyperandrogenic women

O. V. Rykova

The paper presents aspects of modern laboratory evaluation of hyperandrogenism in women according to the guidelines of the European society of endocrinology in the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome (October 2014).

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, testosterone.

□

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»