

Лабораторна діагностика

Добавляет
ценность диагнозуСИНЭВО
медическая лабораторияЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

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

Синдром поликистозных яичников: лабораторная диагностика гиперандрогенного статуса женщины

В октябре 2014 г. в журнале *European Journal of Endocrinology* была 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 методы их использования играют ключевую роль в диагностическом алгоритме обследования данных женщин. Мы предлагаем вниманию читателей краткий 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 играют 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 практикующему врачу в зависимости от результатов исследования?

Ключевым гормоном оценки андрогенного статуса первой линии остается определение уровня общего тестостерона – это основной циркулирующий активный андроген. Он представлен гормонально неактивной фракцией (около 60% общего уровня тестостерона), связанной с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и гормонально активной фракцией, состоящей из двух видов: связанной с альбумином (в среднем 38–39%) и свободной (1–2%). Таким образом, уровень синтеза ГСПГ определяет уровни биологически активного тестостерона, и за счет высокого уровня синтеза ГСПГ, который стимулируют эстрогены, у женщин данная фракция невысокая.

Определение уровня общего тестостерона в сыворотке крови проводится для установления биохимической гиперандрогении при постановке диагноза СПКЯ. Исключения составляют андроген-секретирующие опухоли, 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, поскольку вариации незначительны. Однако не всегда с помощью традиционных методов лабораторной диагностики удается обнаружить повышение уровня общего тестостерона (частично это связано с возможностями данных методов). Для решения этих вопросов предлагается использование более чувствительных и специфичных методов лабораторной диагностики: газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС) или жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС), которые рекомендованы в качестве золотого стандарта оценки стероидных гормонов.

Оценка уровней свободного тестостерона, андростендиона и ДГЭА-С

Для определения андрогенного статуса Европейское общество эндокринологов не рекомендует использовать оценку уровня свободного тестостерона, так как результаты могут не соответствовать истинному уровню биологически активного тестостерона. В качестве наиболее чувствительного и более предпочтительного метода оценки биологически активного тестостерона следует рассматривать индекс свободного андрогена или тестостерона (ИСТ), который рассчитывается как соотношение между уровнем общего тестостерона и ГСПГ. Последние исследования показали высокую диагностическую чувствительность и специфичность в отношении андрогенного статуса определения уровня андростендиона (предшественника тестостерона и эстрогенов), синтез которого происходит в коре надпочечников и гонадах под контролем адренокортикотропного гормона (АКТГ). Оценка уровня дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) рекомендовано использовать в случаях подозрения на андроген-секретирующие опухоли.

Глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ)

В документе Европейского общества эндокринологов отмечается, что исследования показали высокую точность в диагностике СПКЯ, основанной на анализе уровня 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.

Диагностический алгоритм при повышенном уровне общего тестостерона

При выявлении повышенного уровня тестостерона в сыворотке крови прежде чем устанавливать диагноз СПКЯ, необходимо провести дифференциальную диагностику с другими причинами повышенной концентрации андрогенов. В случаях увеличения уровня тестостерона более чем в два раза необходимо исключить вероятность андроген-секретирующей опухоли. В данном случае, в первую очередь рекомендуется определение уровня ДГЭА-С в комплексе с инструментальными методами визуализации надпочечников. Учтявая, что ДГЭА-С на 90% синтезируется в надпочечниках, он признан маркером дифференциальной диагностики источника гиперандрогении. В случае получения нормального уровня ДГЭА-С следует рассматривать диагноз гипертекоза, обычно связанного с инсулинорезистентностью или андроген-секретирующей опухолью яичников. При этом необходимо принимать во внимание возможность определения низких уровней ДГЭА-С в случае дефекта фермента сульфатазы или рака коры надпочечников. По этой причине для исключения надпочечникового генеза комплекс обследования обязательно необходимо дополнять инструментальными методами, например, компьютерной томографией. С другой стороны, при наличии опухоли яичников повышение уровня тестостерона может зависеть от лютеинизирующего гормона. Это может привести к снижению уровня тестостерона на фоне приема некоторых препаратов: агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), содержащих эстроген-прогестин и ципротерона ацетат. Поэтому при интерпретации результатов уровня тестостерона в крови необходимо учитывать лекарственный анамнез и дополнять инструментальными методами визуализации яичников. В отдельных случаях увеличение уровня общего тестостерона может быть связано со значительным усилением 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 повышения уровня тестостерона наиболее вероятным (при наличии других диагностических признаков) является диагноз СПКЯ. Однако Европейское общество эндокринологов отмечает необходимость обязательного исключения неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы – определение базального и АКТГ-стимулированного уровня 17-оксипрогестерона (17-ОНП) и синдрома Кушинга с оценкой уровня секреции кортизола, в том числе с проведением малой дексаметазоновой пробы.

Диагностический алгоритм при нормальном уровне общего тестостерона

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

Европейское общество эндокринологов рекомендует провести тестирование уровня тестостерона альтернативным методом – ЖХ-МС/МС. Однако в Украине данная методика недоступна. В Европе этот лабораторный метод доступен, но не является широко распространенным, поскольку достаточно дорогой. Одним из наиболее доступных диагностических тестов выявления гиперандрогении является определение уровня ГСПГ, который снижен в большинстве клинических случаев СПКЯ. 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 нормального уровня общего тестостерона.

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

Заключение

Согласно Роттердамским критериям 2003 г., гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая) является одним из диагностических критериев постановки диагноза СПКЯ. Лабораторные методы диагностики позволяют оценить не только уровень синтеза андрогенов, но и место синтеза (яичники или надпочечники), а также провести дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся гиперандрогенией. Сегодня 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 нормальных уровней тестостерона.

- **Определение уровня андростендиона.** Данный андроген, обладающий невысокой андрогенной активностью, являясь предшественником тестостерона и эстрогенов, сегодня предлагается как оптимальный чувствительный скрининговый маркер оценки андрогенного статуса. Необходимость определения данного андрогена имеет особое значение в случаях получения нормальных уровней общего тестостерона.

- **Определение 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 следует учитывать вероятность получения нормальных или сниженных уровней данного андрогена в случаях наличия дефекта энзима сульфатазы или адренокортикального рака. Поэтому в таких случаях для исключения объемного образования необходимой является визуальная оценка надпочечников.

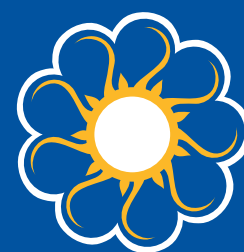
Выявление биохимической гиперандрогении у женщины с подозрением на СПКЯ требует исключения заболеваний, сопровождающихся повышенным синтезом андрогенов и требующих этиопатогенетического лечения. Согласно данному документу Европейского общества эндокринологов, необходимо обязательно исключить ВДКН, обусловленную в первую очередь недостаточностью 21-гидроксилазы. Наиболее оптимальным тестом признано определение уровня 17-ОНП, андростендиона, которые повышаются на фоне снижения уровня кортизола. Другая патология, которая требует исключения в данном случае – синдром Кушинга. В качестве оптимального комплекса скрининговых тестов для исключения гиперкортизолемии рекомендуется проведение анализа содержания свободного кортизола в суточной моче, в слюне в 23:00 либо в крови (малая дексаметазоновая проба с 1 мг).

В документе Европейского общества эндокринологов нет рекомендации относительно исключения гиперпродукции соматотропного гормона (акромегалии). Согласно руководству Общества эндокринологов США, акромегалию целесообразно исключать, учитывая, что повышенные уровни инсулиноподобного фактора роста-1 являются одним из патогенетических механизмов в развитии инсулинорезистентности и гиперандрогении (R.S. Legro, S.A. Arslanian, D.A. Ehrmann et al. *Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*. Published online October 24, 2013).

Список литературы находится в редакции.
G. Conway et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology, *Eur J Endocrinol*. 2014 Oct; 171(4): P. 1-29.



ВАШ НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПОМІЧНИК



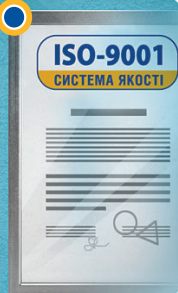
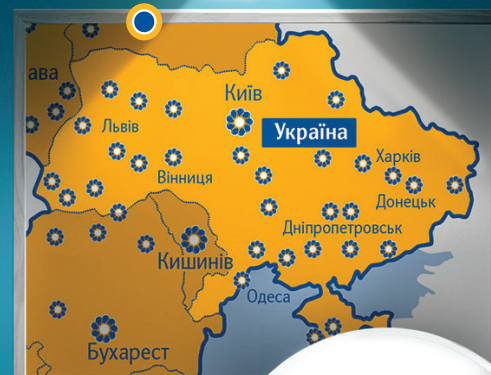
СІНЕВО
медична лабораторія

Понад 150 лабораторних
центрів у 34 містах України

>15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»



Міжнародний
контроль якості



Найкраще світове
обладнання



Автоматизований
лабораторний процес



ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ



Більше ніж 1500
лабораторних тестів

1134 **Пакет № 15**
«Індекс вільного
тестостерону»

(3 показники; тестостерон загальний,
глобулін, який зв'язує статеві гормони, ІВТ)

1575 **Пакет № 133**
«Гіперандрогенні
порушення»

(5 показників; 17-оксипрогестерон,
ДГЕА-с, індекс вільного тестостерону)

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua

facebook.com/SynevoLab