



Лабораторная диагностика различных форм гиперандрогении

Л.И. Великанова

*д-р биол. наук, проф.,
заведующая НИЛ хроматографии*

*НИИ эндокринологии
ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург*

Избыточная продукция андрогенов является одним из распространенных гормональных нарушений у женщин, определение причины которой представляется сложной задачей лабораторной диагностики [1, 5, 10].

Одной из частых причин гиперандрогении является явная или стертая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН), которая не имеет клинических проявлений и может протекать в форме синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [4, 11]. Несмотря на многочисленные исследования, остаются спорными и недостаточно изученными биохимические критерии СПКЯ, стертых форм ВГКН, особенно обусловленных недостаточностью фермента 11- β -гидроксилазы [9, 12, 13]. Отсутствие клинических симптомов стертых форм ВГКН, возможность развития вторичных форм нарушений биосинтеза стероидов, сочетание гиперандрогении надпочечникового происхождения с СПКЯ осложняют поиск источника гиперпродукции андрогенов [7, 11]. Нет единой точки зрения в отношении критериев диагностики дефекта фермента 21-гидроксилазы [8, 12]. Определение в крови уровня 17-гидроксипрогестерона у больных с гиперандрогенией в 85,0% случаев не позволяет диагностировать стертую форму ВГКН с дефектом 21-гидроксилазы [6]. Определенную сложность представляет диагностика дефекта 11- β -гидроксилазы, не разработаны критерии лабораторной диагностики при стертых формах недостаточности фермента [13]. Существование альтернативного пути образования андростендиона из 11-дезоксикортизола

и вненадпочечниковые факторы осложняют лабораторную диагностику ВГКН с недостаточностью 11- β -гидроксилазы [9]. Отсутствуют четкие критерии выбора методов исследования для оценки нарушений стероидогенеза в надпочечниках, сведения о диагностической значимости исследуемых параметров, референтные значения для них. Таким образом, представляется актуальным поиск дополнительных биохимических маркеров стерных форм ВГКН.

Для усовершенствования диагностики и выработки адекватной терапии пациентов с вирильным синдромом обследовано 140 женщин репродуктивного возраста (от 16 до 44 лет) с гиперандрогенией. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин в возрасте от 22 до 40 лет.

В ходе исследования методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли в крови уровни гормонов: лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), пролактина, кортизола (К), тестостерона (Т), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-С), а также глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), – наборами фирмы Алкор Био (Россия); адренкортикотропного гормона (АКТГ), свободного тестостерона (FT), 5 α -дигидротестостерона (ДГТ), Δ 4-андростендиона (Δ 4-А), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП), инсулина и С-пептида – наборами фирмы DRG International (США).

Уровни в крови кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дезоксикортикостерона (DOC), 11-дезоксикортизола (S), экскрецию с мочой свободного кортизола (UFF) и свободного кортизона (UFE) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [2, 3].

Для дифференциальной диагностики яичниковой и надпочечниковой форм гиперандрогении проводили пробу с 2 мг дексаметазона (4 раза в день по 0,5 мг). При проведении пробы с дексаметазоном определяли уровни в крови Т, FT, ДЭА-С и Δ 4-А базальные и через 3 дня приема дексаметазона.

Пробу с кортикотропином пролонгированного действия (препарат синактен-депо) проводили для диагностики недостаточности ферментов адреналового стероидогенеза. В ходе исследования определяли в крови базальные и через 9 ч после введения препарата синактен-депо уровни кортизола, 17-ОНП, ДЭА-С и Δ 4-А методом ИФА и стероидный профиль (F, E, B, S, DOC) методом ВЭЖХ.

Также пациентам проводили тест толерантности к глюкозе (ПТТ) с определением в крови уровней инсулина и С-пептида для выявления инсулинорезистентности.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программной системы STATISTICA for WINDOWS (версия 5.5).

Количественные показатели представлены в виде Me (LQ – UQ), где Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Стертая форма ВГКН, обусловленная дефектом 21-гидроксилазы, была установлена у 32 пациенток с гиперандрогенией на основании увеличения в крови базального уровня 17-ОНП и при проведении пробы с кортикотропином. У данных больных были повышены в крови базальные уровни АКТГ, 17-ОНП, Т, ДЭА-С и Δ4-А (табл. 1, 2).

СПКЯ был диагностирован у 62 пациенток с гиперандрогенией на основании лабораторных данных и УЗИ малого таза. Выявлено изменение следующих показателей: снижение в крови уровня ГСПГ, увеличение уровней инсулина и С-пептида (базальных и при проведении ПТГ), повышение соотношения ЛГ/ФСГ (табл. 3). У больных СПКЯ отмечено также увеличение в крови уровней FT, ДГТ, Δ4-А в сравнении с контрольной группой (табл. 1). Не отмечено изменение уровня в крови Т, ДЭА-С и 17-ОНП у больных СПКЯ в отличие от больных со стертой формой ВГКН (табл. 1). При проведении пробы с дексаметазоном у больных с СПКЯ уровни в крови Т, ДЭА-С и Δ4-А были снижены меньше чем на 50,0% и составили соответственно $1,5 \pm 0,3$ нмоль/л, $1,4 \pm 0,2$ мкг/мл и $2,5 \pm 0,3$ нг/мл. Полученные результаты были дополнительными критериями СПКЯ.

У 29 из обследованных больных с гиперандрогенией отмечены лабораторные признаки гиперкортицизма (повышение в крови уровней кортизола, ДЭА-С, и Δ4-А), увеличение АКТГ (табл. 1, 2). Снижение более чем на 75,0% уровней К, Т, ДЭА-С и Δ4-А при проведении пробы с дексаметазоном, отсутствие данных о недостаточности ферментов стероидогенеза в надпочечниках при применении классических лабораторных тестов позволяет расценить характер гиперандрогении у этой группы больных как функциональный.

Таблица 1

Содержание гормонов в крови обследованных

Наименование группы	Тестостерон нмоль/л	Свободный тестостерон пг/мл	ДГТ пг/мл	17- ОНП нг/мл	ДЭА-С мкг/мл	Δ4-А нг/мл
1	2	3	4	5	6	7
Здоровые (n = 30)	1,8 1,4–2,4	0,6 0,5–1,5	250 175–290	0,9 0,6–1,2	1,9 1,4–2,5	1,6 1,3–2,0
Стертая форма ВГКН (n = 32)	3,1** 1,8–4,0	2,9* 1,1–4,4	486* 441–560	3,5* 1,5–5,6	2,8** 2,0–4,0	4,2** 3,2–6,2
Функциональный гиперкортицизм (n = 29)	2,1 1,9–3,3	1,7 1,5–3,5	385 325–550	1,2 0,9–1,5	2,8* 1,9–3,5	4,4* 2,7–5,4

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
Синдром поликистозных яичников (n = 62)	2,3 1,6–2,9	3,7** 1,6–5,7	410** 350–499	1,2 0,8–2,0	2,3 1,5–3,1	4,2** 2,9–4,8

* p < 0,05;

** p < 0,001 в сравнении с группой здоровых лиц.

Данные представлены в виде медианы, значений нижнего и верхнего квартилей.

Таблица 2

**Содержание в крови кортизола
и 17-гидроксипрогестерона
при проведении пробы с синакеном**

Наименование группы	Медиана (LQ-UQ)				
	АКТГ пг/мл	кортизол 9 ч нмоль/л	кортизол 18 ч нмоль/л	17-ОНП 9 ч нг/мл	17-ОНП 18 ч нг/мл
Здоровые (n = 30)	25 15,0–35,0	344 257–465	1960 1575–2370	0,9 0,6–1,2	4,6 3,6–5,1
Функциональный гиперкортицизм (n = 29)	39* 25,0–57,0	675** 540–731	2000 1662–2300	1,2 0,9–1,5	4,5 2,9–5,0
Стертая форма ВГКН (n = 32)	45* 15,0–55,0	499 236–585	1500* 1200–1778	3,5** 1,5–5,6	10,5** 6,4–12,2
Синдром поликистозных яичников (n = 62)	35 21,5–45,0	433 330–664	1598 1400–2063	1,2 0,8–2,0	5,1 4,3–5,6

* p < 0,05;

** p < 0,001 в сравнении с группой здоровых лиц. Кортизол и 17-ОНП в 18 ч – уровни в крови гормонов через 9 ч после введения синактена-депо.

Данные представлены в виде медианы, значений нижнего и верхнего квартилей.

Таблица 3

**Лабораторные критерии синдрома
поликистозных яичников**

Наименование группы	ГСПГ нмоль/л	Инсулин мкед/мл	С-пептид нг/мл	ЛГ/ФСГ
1	2	3	4	5
Здоровые (n = 30)	84,0 72,0–98,0	7,0 4,0–10,1	0,61 0,36–1,10	0,75 0,52–1,07
Стертая форма ВГКН (n = 32)	75,0 67,4–105,0	7,8 3,0–15,4	0,72 0,66–2,60	0,83 0,44–1,08

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5
Синдром поликистозных яичников (n = 62)	37,0** 29,0–59,0	18,6** 11,3–27,5	1,38** 0,94–2,60	1,40** 1,33–1,72

* $p < 0,05$;** $p < 0,001$ в сравнении с группой здоровых лиц.

Данные представлены в виде медианы, значений нижнего и верхнего квартилей.

Результаты применения метода ВЭЖХ для определения кортикостероидов предоставили дополнительные критерии стертой формой ВГКН с дефектом 21-гидроксилазы. Отмечено снижение в крови уровня кортизола и соотношения кортизол/кортизон, повышение уровня кортикостерона (табл. 4). Выявлено снижение экскреции UFF и отношения UFF/UFE (табл. 5).

Стертая форма ВГКН с недостаточностью 11- β -гидроксилазы диагностирована у 17 пациенток с гиперандрогенией (12,1%) на основании определения уровня кортикостероидов методом ВЭЖХ в ходе проведения пробы с синакеном. Отмечено увеличение в крови уровней 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона в сравнении со здоровыми женщинами (табл. 4). Уровень данных показателей у больных СПКЯ и с недостаточностью 21-гидроксилазы не отличался от соответствующих показателей у здоровых лиц. Данные, представленные в табл. 4 и 5, позволяют отметить, что общими изменениями лабораторных показателей у пациентов со стертыми формами ВГКН с дефектами 21-гидроксилазы и 11- β -гидроксилазы были снижение соотношений F/E и UFF/UFE и уменьшение экскреции UFF. Увеличение в крови уровня кортикостерона выявлено у пациенток с ВГКН при недостаточности 21-гидроксилазы, а увеличение уровней 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона – при недостаточности 11- β -гидроксилазы (табл. 4).

Стертая форма ВГКН с дефектом 11- β -гидроксилазы была выявлена при оценке динамики кортикостероидов крови, при проведении пробы с кортикотропином. Отмечено повышение в крови уровня 11-дезоксикортизола более чем в 5 раз, снижение соотношения кортизол/11-дезоксикортизол более чем в 10 раз, уменьшение прироста уровня кортикостерона в сравнении со здоровыми лицами. Снижение соотношения кортизол/кортизон в сравнении со здоровыми лицами при стимуляции кортикотропином является общим изменением показателей у пациентов при недостаточности 21-гидроксилазы и 11- β -гидроксилазы.

Недостаточность 11- β -гидроксилазы была установлена у больных с вирильным синдромом, у которых причина гиперандрогении традиционными методами не была установлена.

Повышение экскреции UFE и уменьшение соотношения UFF/UFE отмечено у больных с СПКЯ (табл. 5). Полученные данные дают основание считать эти изменения дополнительным диагностическим признаком СПКЯ и указывают на дефект фермента 11- β -гидроксистероиддегидрогеназы-1, который может играть определенную роль в развитии инсулинорезистентности у больных с СПКЯ.

Увеличение в крови уровней кортизола, кортизона и кортикостерона и неизменность отношения кортизол/кортизон отмечено у больных с функциональным гиперкортицизмом (табл. 4). Экскреция свободного кортизола и свободного кортизона с мочой была повышена, а соотношение UFF/UFE не отличалось от соответствующего показателя у здоровых лиц (табл. 5).

Сочетание данных количественного определения кортикостероидов в крови и моче методом ВЭЖХ и результатов определения содержания гормонов в крови классическими тестами позволило дополнительно выявить у 12,1% больных недостаточность 11- β -гидроксилазы, что привело к увеличению количества больных со стертыми формами ВГКН и уменьшению количества больных с первоначальным диагнозом СПКЯ. Полученные результаты имели значение для выбора тактики лечения данных больных.

Таблица 4

**Уровень кортикостероидов крови
при стертых формах врожденной
гиперплазии коры надпочечников**

Наименование группы	F нг/мл	E нг/мл	B нг/мл	DOC нг/мл	S нг/мл	F/E
Здоровые (n = 30)	63,6 51,8–71,7	19,9 15,5–22,6	3,1 2,0–3,5	2,3 1,9–2,8	2,0 1,5–2,5	3,3 2,7–3,6
Стертая форма ВГКН с дефектом 11 β -Г (n = 17)	51,3* 31,5–65,0	17,1 13,6–26,9	3,0 2,0–5,0	10,0* 3,0–17,0	9,5** 3,0–15,9	2,3** 1,8–3,1
Стертая форма ВГКН с дефектом 21-Г (n = 32)	58,8 37,5–72,0	21,1 18,0–27,0	8,5** 7,0–11,1	3,0 2,0–4,8	2,4 2,0–3,0	2,6** 1,8–3,4
Функциональный гиперкортицизм (n = 29)	108,1** 89,3–53,5	28,7** 23,6–32,7	7,9** 3,2–10,3	2,0 1,0–3,9	2,4 2,0–4,4	4,5 3,0–5,6

* p < 0,05;

** p < 0,001 в сравнении с группой здоровых лиц.

Данные представлены в виде медианы, значений нижнего и верхнего квартилей.

Таблица 5

**Экскреция с мочой свободного кортизола (UFF)
и свободного кортизона (UFE) при различных формах
гиперандрогении**

Наименование группы	Кол-во	UFF мкг/с	UFE мкг/с	UFF/UFE
Здоровые	30	13,6 11,5–14,6	36,9 27,5–40,6	0,37 0,33–0,47
Стертая форма ВГКН с дефектом 11 β -гидроксилазы	17	6,6** 5,0–9,3	23,6* 15,0–37,4	0,30* 0,23–0,38
Стертая форма ВГКН с дефектом 21-гидроксилазы	32	7,4* 4,4–11,9	28,1 18,7–39,1	0,28** 0,21–0,35
Синдром поликистозных яичников	62	12,8 8,1–20,5	50,0* 31,6–82,9	0,29 ** 0,19–0,34
Функциональный гиперкортицизм	29	19,6* 13,4–26,1	57,5* 32,3–68,0	0,40 0,32–0,46

* $p < 0,05$;** $p < 0,001$ в сравнении с группой здоровых лиц.

Данные представлены в виде медианы, значений нижнего и верхнего квартилей.

Количественное определение гормонов методами ИФА и ВЭЖХ в динамике проведения функциональных проб позволило улучшить диагностику стертых форм врожденной гиперплазии коры надпочечников и синдрома поликистозных яичников.

Диагностическими критериями стертой формы ВГКН с недостаточностью 21-гидроксилазы можно считать увеличение в крови уровней АКТГ, 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона-сульфата, тестостерона и кортикостерона в сочетании с уменьшением экскреции с мочой свободного кортизола и соотношений свободный кортизол / свободный кортизон в моче и кортизол/кортизон в крови.

Полагаем, что информативными критериями синдрома поликистозных яичников являются снижение в крови уровня глобулина, связывающего половые гормоны, увеличение в крови уровней свободного тестостерона, инсулина и С-пептида в сочетании с повышением экскреции свободного кортизона с мочой и уменьшением соотношения свободный кортизол / свободный кортизон в моче, что указывает на недостаточность 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы-1. Недостаточность 11 β -гидроксилазы характеризуется увеличением в крови базальных уровней 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона, а при проведении пробы с кортикотропином – повышением в крови уровня 11-дезоксикортизола более чем в 5 раз, снижением соотношения кортизол/11-дезоксикортизол более чем в 10 раз, уменьшением прироста уровня кортикостерона.

Увеличение в крови уровней кортизола, экскреции с мочой свободного кортизола и свободного кортизона, снижение уровней тестостерона и кортизола при проведении пробы с дексаметазоном более чем на 75,0% свидетельствуют о функциональном гиперкортицизме у больных с гиперандрогенией.

Список использованной литература

1. Беляков Н.А., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Великанова Л.И., Чубкин И.В. Метаболические и гормональные нарушения при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста // Российский семейный врач. 2005. № 1. С. 27–33.

2. Великанова Л.И., З.Р. Шафигуллина, Н.В. Ворохобина, Бессонова Е.А, Сильницкий П.А. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов при заболеваниях гипофизарно-надпочечниковой системы // Проблемы эндокринологии. 2005. № 6. С. 9–12.

3. Карцова Л.А., Великанова Л.И., Павлова Е.Г., Бессонова Е.А. Изучение особенностей стероидогенеза больных с различными заболеваниями коры надпочечников методами обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии // Журнал аналитической химии. 2004. Т. 59. С. 1081–1087.

4. Серебрякова И.П., Н.В. Ворохобина Н.В., Великанова Л.И., Сильницкий П.А., Стрельникова Е.Г. Особенности адrenaльного стероидогенеза у больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы // Проблемы эндокринологии. 2005. № 4. С. 22–27.

5. Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S. et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 453–462.

6. Bachega T.A.S.S., Billerbeck A.E.C., Marcondes J.A.M. et al. Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // Clin. Endocrinol. 2000. Vol. 52. P. 601–607.

7. Carpena G., Vettoretti A., Pedini F., Rocco S. Hypertensive congenital adrenal enzymatic defects detected by high performance liquid chromatography of corticosteroids // J. Chromatogr. B. 1991. Vol. 553. P. 201–204.

8. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from The European Society for paediatric endocrinology and The Lawson Wilkins Paediatric endocrine society. Joint ESPE/LWPES CAH working group // Horm. Res. 2002. Vol. 58. P. 188–195.

9. Dolfing J.G., Tucker K.E., Lem C.M. et al. Low 11-deoxycortisol to cortisol conversion reflects extra-adrenal factors in the majority of women

with normo-gonadotrophic normo-estrogenic infertility // Hum. Reprod. 2003. Vol. 18. P. 333–337.

10. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) / The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group // Hum. Reprod. 2004. Vol. 19. P. 41–47.

11. *Sahin Y., Kelestimur F.* The frequency of late-onset 21-hydroxylase and 11 β -hydroxylase deficiency in women with polycystic ovary syndrome // Eur. J. Endocrinol. 1997. Vol. 137. P. 670–674.

12. *White P.C., Speiser P.W.* Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. P. 245–291.

13. *White P.S., Curnow K.M., Parcoe L.* Disorders of steroid 11 β -hydroxylase isozymes // Endocr. Rev. 1994. Vol. 15. P. 421–438.

Читайте в журнале «Правовые вопросы в здравоохранении»

- Законодательные меры стимулирования населения к ведению здорового образа жизни
- Перспективы оценки качества медицинской помощи и услуг
- Новейшая судебная практика по «врачебным делам». Гражданский и уголовный процесс
- Актуальный анализ законодательной базы в сфере ОМС



Реклама



Оформите подписку
по тел.: 8 (495) 937-9082 или на сайте www.proflit.ru