



# Диагноз СПКЯ – диагноз исключения. Современные лабораторные возможности

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

---

*В статье представлен обзор руководства Международного эндокринологического общества (2013) по диагностике и лечению синдрома поликистоза яичников (СПКЯ), акромегалии и синдрома Кушинга, освещены вопросы современных алгоритмов лабораторной диагностики.*

*Ключевые слова: СПКЯ, бесплодие, гиперпролактинемия, гиперандрогения, акромегалия, синдром Кушинга.*

---

В декабре 2013 г. Американское общество эндокринологов опубликовало в Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism руководство по диагностике и лечению синдрома поликистоза яичников (СПКЯ) – Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. На сегодняшний день СПКЯ является актуальной темой для гинекологов, гинекологов-эндокринологов, и лабораторные методы составляют основу не только постановки диагноза, но и проведения дифференциальной диагностики, оценки рисков наличия осложнений, связанных с СПКЯ, прогноза эффективности лечения и оценки рисков развития осложнений на его фоне. Мы предлагаем обзор основных рекомендаций по диагностике данного заболевания.

## Диагностика СПКЯ

Авторы руководства высказались в поддержку Роттердамских критериев постановки диагноза СПКЯ (2003), отметив особенности каждого из критериев в разные периоды жизни женщины.

### Диагноз у женщин репродуктивного возраста

Постановка диагноза СПКЯ осуществляется при наличии двух из трех следующих критери-

ев: 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:

- заболевания щитовидной железы;
- гиперпролактинемия;
- неклассический вариант врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), обусловленный в первую очередь дефицитом 21-гидроксилазы.

Такое обследование рекомендовано провести всем женщинам.

В клинических ситуациях, когда симптомы СПКЯ (клиника гиперандрогении, овуляторные нарушения, данные УЗИ) сочетаются с клиническими особенностями других заболеваний, необходимо выполнить дифференциальную диагностику для исключения этих патологий с целью коррекции объемов и методов лечения. Рекомендовано исключить следующие состояния и заболевания:



- беременность;
- гипоталамические формы аменореи, включая функциональную аменорею;
- первичную недостаточность яичников;
- андрогенпродуцирующие опухоли;
- синдром Кушинга;
- акромегалию;
- редкие формы – другие формы ВДКН (дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы, дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы), синдром тяжелой инсулинорезистентности, прием препаратов, нарушения полового развития и др.

Наиболее оптимальные лабораторные обследования для подтверждения биохимической гиперандрогении как одного из критериев постановки диагноза и проведения дифференциальной диагностики представлены в таблице 1.

Следует отметить, что авторы делают акцент на том, что постановка диагноза СПКЯ наиболее сложна у подростков и женщин в постменопаузе.

#### Диагноз СПКЯ в подростковом периоде

В руководстве указано, что диагноз СПКЯ у девочки-подростка может быть поставлен на основании клинических и/или биохимических признаков гиперандрогении (после исключения вышеперечисленных патологий) при наличии 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.

Таблица 1. Объем обследования женщин при постановке диагноза СПКЯ

Возможные причины гиперандрогении	Рекомендации	Лабораторные диагностические показатели
Биохимическая гиперандрогения	Является одним из критериев постановки диагноза	Тестостерон общий Тестостерон свободный Индекс свободного тестостерона (соотношение тестостерона общего и сексвязывающего глобулина)
Тиреоидная патология	Исключение у всех женщин	Тиреотропный гормон (ТТГ)
Гиперпролактинемия	Исключение у всех женщин	Пролактин При повышенных значениях – макропролактин
ВДКН (дефицит 21-гидроксилазы)	Исключение у всех женщин	17-оксипрогестерон в 8.00 ч в дни ранней фолликулярной фазы
Андрогенпродуцирующие опухоли	Исключение в случае внезапного начала, быстрого прогрессирования клиники, данных инструментальных методов о наличии образования в области надпочечников или яичников	Дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С) Тестостерон общий
Гипоталамическая аменорея/ первичная яичниковая недостаточность	Аменорея в сочетании с клиникой, характерной для данной патологии	Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрадиол
Беременность	Аменорея в сочетании с признаками беременности	Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)
Синдром Кушинга	Аменорея, клиника гиперандрогении, ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа в сочетании с миопатией, плетора, фиолетовые стрии, легкое образование кровоподтеков	Кортизол в слюне в 23.00 ч Кортизол в суточной моче Тест подавления с 1 мг дексаметазона
Акромегалия	Олигоменорея, клиника гиперандрогении, СД 2-го типа, поликистозные яичники в сочетании с головной болью, гипергидрозом, висцеромегалией, изменениями внешности, конечностей	Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1, соматомедин С)



### 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 данного заболевания может быть основан на хорошо документированной истории олигоменореи и гиперандрогении в течение репродуктивного периода. Обнаружение по данным УЗИ поликистозных яичников с большой вероятностью свидетельствует о наличии СПКЯ, хотя этот признак маловероятен у женщин менопаузального периода.

### Диагностика заболеваний, связанных с СПКЯ

#### Кожные проявления гиперандрогенного статуса

Согласно новым рекомендациям, при постановке диагноза СПКЯ врачи должны провести оценку и документировать рост терминальных волос, акне, алопецию, акантокератодермию («нигроидный акантоз», acanthosis nigricans) и кожные папилломы, выявленные во время общего осмотра.

#### Бесплодие

Учитывая, что у женщин с СПКЯ повышен риск ановуляторных циклов и бесплодия, необходимо оценивать наличие овуляций на основании данных менструального календаря. В связи с тем, что у части женщин с нормальной длительностью менструального цикла могут встречаться ановуляторные циклы, рекомендовано определять прогестерон в середине лютеиновой фазы для подтверждения овуляции.

#### Осложнения беременности

Повышенный риск развития во время беременности гестационного диабета, преждевременных родов, преэклампсии и эклампсии требует соответствующей прегравидарной подготовки женщин с СПКЯ, планирующих беременность: контроля индекса массы тела (ИМТ), окружности талии, измерения уровня артериального давления и выявления нарушений углеводного обмена.

#### Рак эндометрия

У женщин с СПКЯ имеются многие факторы риска развития рака эндометрия (ожирение, ги-

перинсулинизм, диабет), тем не менее у них не рекомендовано рутинное скрининговое измерение толщины эндометрия при УЗИ.

#### Ожирение

Наличие ожирения, особенно висцерального, является основой для развития гиперандрогении и метаболических нарушений, поэтому необходимо, начиная с подросткового периода, оценивать ИМТ и окружность талии.

#### Нарушение настроения и сна

Обоснованным является обследование пациенток на наличие расстройств настроения (тревоги и депрессии), обструктивного апноэ сна и при необходимости проведения соответствующего обследования и лечения.

#### Заболевания печени

Авторы указывают на необходимость оценки возможности развития неалкогольной жировой болезни печени и стеатогепатоза, однако рутинный скрининг не рекомендован.

#### Сахарный диабет 2-го типа

Высокие риски развития данного осложнения обосновывают необходимость выявления нарушений углеводного обмена у всех женщин с диагнозом СПКЯ с использованием орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с 75 г глюкозы или определения гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Периодичность обследования – каждые 3-5 лет или чаще при появлении клиники диабета, существенного увеличения веса.

#### Оценка рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

Учитывая наличие выраженных метаболических нарушений у данной категории пациенток, оценка риска развития ССЗ и проведение соответствующей профилактики и лечения являются обоснованными и необходимыми в любом возрасте.

Необходимый объем диагностических тестов для выявления заболеваний, связанных с СПКЯ, представлен в таблице 2.

Таблица 2. Объем лабораторного обследования женщин с СПКЯ для выявления сопутствующих заболеваний

Патология, ассоциированная с СПКЯ	Лабораторные обследования
Нарушения углеводного обмена	ОГТТ с 75 г глюкозы Определение HbA1c
Метаболический синдром, инсулинорезистентность	Липидный спектр: холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности Индекс НОМА
Оценка рисков тромбоза перед назначением комбинированных оральных контрацептивов (КОК), контроль при лечении КОК	Определение маркеров антифосфолипидного синдрома Диагностика гипергомоцистеинемии Диагностика наследственных форм тромбофилий Определение Д-димера
Поражение печени	АЛТ, АСТ, ФиброМакс



### Дифференциальная диагностика

Учитывая, что диагноз СПКЯ – это диагноз исключения, хочется более подробно остановиться на современных возможностях лабораторной диагностики некоторых эндокринных заболеваний – акромегалии и синдрома Кушинга, которые клинически сходны с СПКЯ.

#### Акромегалия

Согласно руководству по диагностике и лечению акромегалии редакции 2011 г. Американской ассоциации эндокринологов Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 Update, American Association of clinical endocrinologists (AACE), распространенность акромегалии составляет от 40 до 125 случаев, а заболеваемость – от 3 до 4 новых случаев на 1 млн человек населения; средний возраст постановки диагноза – 40 лет, мужчины и женщины болеют приблизительно одинаково часто. Однако целый ряд исследований, проведенных в последние годы, показывает более высокие цифры распространенности: в исследовании, в котором на первичном этапе обследования пациентов проводилось определение уровня ИФР-1, распространенность акромегалии составила 1034 случая на 1 млн человек населения. Критичными проблемами является поздняя постановка диагноза и высокая смертность пациентов: в среднем 7-10 лет проходит после появления первых симптомов до постановки диагноза, а смертность в 2-4 раза выше, чем в общей популяции. При этом около половины больных умирают в возрасте до 50 лет и приблизительно в половине случаев – от ССЗ. Своевременная диагностика и адекватное лечение на сегодняшний день позволяют сократить смертность в 2-5 раз.

#### Клиника акромегалии

Клинические проявления акромегалии являются результатом влияния длительной гиперсекреции соматотропного гормона (СТГ) и, как следствие, повышенных уровней ростовых факторов, прежде всего ИФР-1, развивающегося гипопитуитаризма и эффектов воздействия опухолевой массы СТГ-секретирующей аденомы гипофиза на окружающие ткани.

В руководстве указывается, что традиционные клинические проявления акромегалии (изменения со стороны костной системы) не являются изначальными, поэтому необходимо обращать внимание на другие признаки данного заболевания, в первую очередь нарушения в репродуктивной сфере. У женщин с акромегалией клинические проявления нарушений со стороны репродуктивной системы (гипогонадотропного гипогонадизма, гиперандрогении, гиперпролактинемии) сочетаются с различными пролиферативными процессами (как проявлением висцеро-

мегалии). Кроме того, им могут сопутствовать и нарушения углеводного обмена (гестационный диабет, СД 2-го типа), патология щитовидной (увеличение объема, наличие узлов, нарушения гормонального тиреоидного статуса – в первую очередь развитие центрального гипотиреоза) и паращитовидных желез с развитием клиники нефролитиаза, нарушения минеральной плотности костей, связанные с дисбалансом половых гормонов. Женщины отмечают выраженную усталость, слабость, частую и сильную головную боль, локализирующуюся в лобно-височной зоне, в области надбровных дуг, переносицы и глазных яблок (как результат давления опухолевой массы на окружающие структуры), психоэмоциональные изменения (тревожность). Повышенная потливость и неприятный запах являются одними из характерных симптомов данного заболевания, на которые необходимо обратить особое внимание. Типичные проявления со стороны зрения – снижение остроты зрения, дефекты полей зрения. Имеют место поражения со стороны сердечно-сосудистой системы (резистентная артериальная гипертензия и кардиомиопатия) и неврологические нарушения. Синдром карпального канала как результат отека срединного нерва в запястье описывается у 64% пациентов и является одной из частых причин инвалидности и дискомфорта. Кроме того, к неврологическим расстройствам относятся проксимальные миопатии, клиника внутричерепной гипертензии, парезов черепно-мозговых нервов. Один из клинических признаков, который отмечен как характерный и для СПКЯ, является фактором высоких рисков фатальных событий у данных пациентов – это синдром обструктивного апноэ во сне, который необходимо обязательно выявлять и учитывать в тактике ведения больных.

Согласно руководству, современный алгоритм диагностики акромегалии включает:

- на первом этапе обследования при подозрении на наличие акромегалии наиболее чувствительным тестом признана оценка уровня ИФР-1 (соматомедина С), который является показателем секреции СТГ за предыдущие сутки и не имеет выраженных циркадных изменений по сравнению с ритмом гормона роста. Дискордантные значения (нормальные уровни СТГ и повышение ИФР-1) могут наблюдаться в 30% случаев на ранних стадиях заболевания;
- определение уровня СТГ рекомендуется проводить в течение 3 ч каждые 30 мин, и получение, по крайней мере, одного результата < 1 нг/мл может свидетельствовать о нормальной секреторной активности гипофиза;



- золотым стандартом для постановки диагноза акромегалии признана оценка степени подавления секреции СТГ в тесте с оральной нагрузкой глюкозой: уровень СТГ определяется в начале исследования, а затем каждые 30 мин в течение 120 мин после приема 75 г глюкозы. Неспособность подавить секрецию СТГ < 1 нг/мл является диагностическим критерием акромегалии. Сегодня обсуждается рекомендация ввести как порог отсечки более низкий уровень – 0,4 нг/мл для повышения диагностической чувствительности пробы. Однако данный тест имеет ограничения в применении у пациентов с СД.

#### Синдром Кушинга

В руководстве по диагностике синдрома Кушинга (2008) The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline указывается, что эндогенный синдром Кушинга является весьма редким заболеванием – в европейской популяции встречается всего 2-3 случая на 1 млн человек населения в год. Однако учитывая, что пациенты с данной патологией подвержены высокому риску смертности (в 5 раз больше, чем в общей популяции), в первую очередь в результате развития инфаркта, инсульта или сепсиса, следует ответственно подходить к формированию контингента больных для исключения данного заболевания. В среднем проходит около 4 лет от начала заболевания до установления диагноза. Распространенная практика применения глюкокортикоидов (до 1% населения) приводит к возможному развитию ятрогенного синдрома Кушинга с соответствующей клинической картиной, однако не требующего специфического лечения. Использование недостаточно специфичных методов диагностики (прежде всего лабораторных) может привести к ложному диагнозу синдрома Кушинга, а малочувствительных – к несвоевременной диагностике заболевания.

*Клиника синдрома Кушинга (синдрома гиперкортицизма)*

Клиническая картина гиперкортицизма многообразна из-за многогранности влияния глюкокортикоидов на различные органы и системы организма. Клинические проявления нарушений в репродуктивной системе у женщин с синдромом Кушинга (клиника гиперандрогении, в первую очередь развивающаяся в результате гиперпродукции надпочечниковых андрогенов) сочетаются с центральным типом ожирения, характерным изменением внешности, изменениями со стороны кожных покровов (стрии, участки гиперпигментации, истончения кожи). Нарушения углеводного обмена (гестационный диабет, СД 2-го

типа) и артериальная гипертензия, резистентные к проводимой терапии, должны быть предметом особого внимания в отношении необходимости исключать данную патологию. Иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов приводит к развитию клиники вторичного иммунодефицита. Это проявляется склонностью к частым, затяжным инфекционным заболеваниям с упорным, рецидивирующим течением; одной из причин смертности при синдроме гиперкортицизма является сепсис. Нарушения минерального обмена (в результате гормональных сдвигов), неврологические проявления (проксимальная миопатия, мышечная слабость) и легкое образование кровоподтеков без видимых причин в руководстве отмечены как важные клинические признаки гиперкортицизма. Особое внимание необходимо обратить на нарушения в системе гемостаза, которые приводят к высокому риску тромбозов и определяют высокие риски инфарктов и инсультов у данной категории пациентов.

Согласно руководству, современный алгоритм диагностики синдрома Кушинга включает:

- определение уровня свободного кортизола в суточной моче (не менее 2 исследований);
- определение уровня свободного кортизола в слюне в 23.00 ч (не менее 2 исследований);
- малый дексаметазоновый тест с 1 мг дексаметазона на ночь (в 23.00 ч) и последующим определением уровня кортизола в крови на следующее утро в 8.00-9.00 ч.

На первичном этапе обследования пациентов не рекомендуется проводить определение случайных уровней кортизола в утренние часы, адренокортикотропного гормона, 17-кетостероидов в моче, пробу толерантности к инсулину и тест подавления с 8 мг дексаметазона. Низкая информативность первых двух показателей связана с изменениями циркадного ритма продукции глюкокортикоидов при данной патологии (сдвиг пика к полуночи вместо максимальной секреции в утренние часы).

Диагноз синдрома Кушинга может быть исключен, если получено не менее двух результатов исследований в пределах нормы при условии, что клиническая вероятность данной патологии низкая. Если вероятность невысока, но есть клинические симптомы, которые прогрессируют, тестирование необходимо повторить через 6 мес. При наличии инциденталомы надпочечника или подозрении на циклический синдром Кушинга больного следует направить в специализированный эндокринологический центр или повторить тестирование через 6 мес. Если один из тестов аномальный, пациент нуждается в обследовании в специализированном эндокринологическом центре.



## Лечение СПКЯ

Основные рекомендации по лечению пациенток с СПКЯ:

- препараты гормональной контрацепции рекомендованы как препараты первой линии для лечения нарушений менструального цикла и гирсутизма;
- изменение образа жизни (достаточные физические нагрузки, низкокалорийная диета) является первоочередной задачей коррекции веса при избыточной массе тела;
- метформин не рекомендован в качестве терапии первой линии у всех женщин с СПКЯ, но его следует назначать пациенткам с СД 2-го типа или с нарушением толерантности к глюкозе, у которых не удастся достичь снижения массы тела с помощью диеты и физических занятий. Метформин также рекомендуется тем больным, которым противопоказаны гормональные контрацептивные средства, или они их по каким-то причинам не переносят. Женщинам с СПКЯ, которые решились на процедуру экстракорпорального оплодотворения, рекомендуется добавление метформина в качестве адъювантной терапии с целью профилактики гиперстимуляции яичников. Метформин не следует применять для лечения кожных проявлений гиперандрогении, профилактики осложнений беременности (гестационного диабета), ожирения;
- препаратом первой линии для лечения ановуляторного бесплодия является кломифена цитрат или летрозол;
- при наличии метаболического синдрома необходимо назначение статинов, однако при отсутствии отклонений в липидном спектре использование данной группы препаратов не рекомендовано;
- не следует применять инсулиновые сенситайзеры (тиазолидиндионы) для лечения СПКЯ, в случае если нет данных о нарушениях со стороны углеводного обмена (СД 2-го типа).

## Выводы

В заключение отметим, что проблема диагностики и лечения СПКЯ еще далека от своего решения, многие вопросы остаются открытыми и являются предметом проводимых в настоящее время исследований. Эффективность лечения

женщин с СПКЯ напрямую зависит от учета всех составляющих диагноза: исключения патологий, по клинической картине схожих с СПКЯ, однако требующих своего этиопатогенетического лечения и оценки заболеваний, связанных с данной патологией. Современные возможности лабораторной диагностики позволяют помочь практическому врачу на всех этапах диагностического процесса в определении тактики ведения пациенток.

### Список использованной литературы

1. 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.
2. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Endocrine Society, 2008, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, May 2008, 93(5): 1526-1540.
3. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 Update, American Association of clinical endocrinologists, *AACE Acromegaly Guidelines*, *Endocr Pract.* 2011; 17 (Suppl 4):1-44.

### Діагноз СПКЯ – діагноз виключення. Сучасні лабораторні можливості

**О.В. Рикова**

У статті представлений огляд міжнародних ендокринологічних керівництв з діагностики синдрому полікістозу яєчників (СПКЯ), акромегалії та синдрому Кушинга, висвітлені питання сучасних алгоритмів лабораторної діагностики.

**Ключові слова:** СПКЯ, безпліддя, гіперпролактинемія, гіперандрогенія, акромегалія, синдром Кушинга.

### A diagnosis of PCOS is diagnosis of exception. modern laboratory possibilities

**O.V. Rykova**

The article presents an overview of international guidelines for the diagnosis of endocrine polycystic ovarian syndrome (PCOS), acromegaly and Cushing's syndrome, covered issues of modern laboratory diagnostic algorithms.

**Keywords:** PCOS, infertility, hyperprolactinemia, hyperandrogenism, acromegaly, Cushing's syndrome. □