

УДК 618.11-07

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

© 2011 г. Н.И. Волкова¹, А.Н. Рымашевский¹, Т.А. Димитриади²

¹Ростовский государственный медицинский университет,
пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов н/Д, 344022,
okt@rostgmu.ru

¹Rostov State Medical University,
Nakhichevanskiy Lane, 29, Rostov-on-Don, 344022,
okt@rostgmu.ru

²Областной консультативно-диагностический центр,
ул. Пушкинская, 127, г. Ростов н/Д, 344010,
info@rokdc.ru

²Regional Consultative and Diagnostic Centre,
Pushkinskaya St., 127, Rostov-on-Don, 344010,
info@rokdc.ru

С целью оптимизации диагностики синдрома гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста был проведен ретроспективный анализ выявления этого синдрома у 100 женщин репродуктивного возраста с нарушением менструального цикла (НМЦ). Базируясь на современных данных и учитывая ошибки, выявленные на первом этапе исследования, нами был разработан алгоритм диагностики синдрома, использование которого позволяет в более короткие сроки и значительно с меньшими материальными затратами не только выявлять синдром гиперандрогении, но и уточнять генез этого нарушения.

Ключевые слова: гиперандрогенемия, гиперандрогения, гирсутизм, нарушения менструального цикла, уровень андрогенов.

The volume of inspection of 100 patients mean age 26 years (range 19–40 years) retrospectively, with menstrual irregularity and suspicion on hyperandrogenism is studied. An estimation of clinical displays of elevated androgen levels it is not spent to patients at the first stage of inspection. Not standardised techniques of definition serum free testosterone whey were often enough used. The algorithm of inspection of patients with assumed in the hirsutism is offered.

Keywords: hyperandrogenemia, hyperandrogenism, hirsutism, menstrual irregularity, androgen levels.

Синдром гиперандрогении (ГА) представляет собой патологическое состояние, обусловленное избыточным действием андрогенов на органы и ткани-мишени у женщин. Эта патология может развиваться как из-за чрезмерной продукции андрогенов яичниками или надпочечниками, так и из-за нарушений периферического метаболизма стероидов или нарушений

андрогенной рецепции непосредственно в клетках-мишенях [1–3]. Последние две причины являются практически неизученными, и в реальной практике на современном этапе под ГА наиболее часто понимается именно повышенная продукция андрогенов, приводящая к формированию определенной клинической картины [4].

Клинические проявления ГА хорошо изучены и известны всем врачам, но являются крайне разнообразными и не всегда специфичными. Пациентка с ГА может попасть в поле зрения врачей различных специальностей: дерматолога, гинеколога, терапевта, эндокринолога и других, поэтому в последнее время интерес к ГА стали проявлять специалисты разного профиля [5–7]. Но до настоящего времени нет единого междисциплинарного подхода к диагностике и лечению ГА, для объяснения чего существуют как объективные, так и субъективные причины. Сейчас сложилась парадоксальная ситуация: диагностические возможности увеличились, знания о её патогенезе расширились, но выявляемость не улучшилась. Появилась и другая проблема – гипердиагностика, которая приводит к необоснованному лечению и отвлекает врача от поиска истинных причин нарушений у женщины.

Материалы и методы

С целью анализа практики выявления ГА при использовании рутинного подхода к диагностике выполнен ретроспективный анализ истории болезней 100 пациенток в возрасте от 19 до 40 лет (средний возраст $26,4 \pm 0,6$ года ($M \pm m$), где M – выборочное среднее, m – среднеквадратичная ошибка среднего), обратившихся к гинекологу с нарушениями менструального цикла (НМЦ).

Проанализировав различные подходы к диагностике синдрома ГА у женщин, основываясь на современных данных о синдроме ГА, мы разработали и применили на практике алгоритм обследования, базирующийся на поэтапной объективной клинической оценке проявлений ГА, включающей гормональное обследование, проводимое лишь для подтверждения клинической гипотезы об имеющейся у пациентки ГА, а также уточнение её генеза и оценку метаболических нарушений. Согласно разработанному диагностическому алгоритму, обследовано 103 женщины репродуктивного возраста (их средний возраст составил $26,3 \pm 0,5$ года ($M \pm m$)), обратившихся к гинекологу с жалобами на НМЦ или какими-либо иными клиническими проявлениями гиперандрогении (акне, гирсутизм, алопеция и др.).

На первом этапе диагностики проводилась тщательная оценка клинических проявлений ГА, подсчет гирсутного числа по шкале Ferriman-Gallwey [8, 9], анализировался анамнез угревой сыпи, оценивалась локализация и степень выпадения волос на голове, изучалась менструальная и репродуктивная функции. Затем выполнялось физикальное обследование, включающее расчет индекса массы тела, измерение окружности талии, окружности бедер, расчет отношения объема талии к объему бедер, гинекологический осмотр с обязательным осмотром клитора, молочных желез с целью выявления галактореи. Проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза с целью определения опухолей яичников, оценки размеров тела матки и яичников, выявления мультифолликулярных яичников (множественные фолликулы – более 10 в кортикальном слое в одной плоскости сканирования, размерами до 10 мм, увеличение размеров яичников – более 8 см^3) [10].

Полученные клинические данные распределяли по группам:

1. Поражение сально-волосного комплекса: акне, устойчивые к дерматологической терапии, в возрасте старше 20 лет, гирсутизм – счет по шкале Ferriman-Gallwey > 8 , андрогенная алопеция – наличие залысин на лбу в височных областях.

2. Репродуктивная группа симптомов – олигоменорея (менее 8 менструальных циклов в год), аменорея (отсутствие менструации более 180 дней), меноррагии, бесплодие [11].

3. Соматическая группа симптомов (артериальная гипертензия (АД) $> 140/90$ мм, окружность талии (ОТ) > 80 см, окружность талии/окружность бедер (ОБ) $> 0,8$, черный акантоз) [4].

4. Вирилизация (клиторомегалия, барифония, андрогенная алопеция, гирсутизм – счет по шкале Ferriman-Gallwey > 15).

Ко второму этапу диагностики переходили лишь те пациентки, которые имели подтвержденные клинические проявления ГА из разных групп.

Объем гормонального обследования на втором этапе продиктован не только необходимостью лабораторного подтверждения и оценки степени гиперандрогенемии, но и проведением дифференциальной диагностики нарушений менструального цикла, исключения сопутствующей эндокринной патологии [7]. Для этого выполнялось:

1) определение на 3–4-й день менструального цикла уровней ЛГ, ФС, ТТГ, пролактина, $T_{\text{общ}}$ в 3 пробах сывороток крови, глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС);

2) расчет индекса свободного андрогена (ИСА): $T_{\text{общ}}/\text{ГСПС} \times 100 \%$.

В случае выявления повышенного уровня пролактина пробу повторяют еще дважды, рассчитывают уровень макропролактина, если во всех 3 пробах наблюдалось повышение уровня пролактина, то выполняли магнитно-резонансную томографию (МТР) головного мозга. В случае выявления повышенного уровня ТТГ проводили определение уровня свободного T_4 .

Третий этап диагностики проводился пациенткам только при выявлении повышении уровня $T_{\text{общ}}$ и/или ИСА $> 2 \%$, т.е. при лабораторно подтвержденной ГА с целью выявления ее этиологии и метаболических осложнений:

1. Определяли в сыворотке крови дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС) и 17-гидроксипрогестерон (17-ОП).

2. Исследовали иммунореактивный инсулин (ИРИ), глюкозу крови натощак, липидограмму. Затем рассчитывали индекс НОМА = (глюкоза, ммоль/л $\times$ ИРИ, мкЕд/мл) / 22,5 и индекс Саго = глюкоза венозной крови, моль/л / ИРИ [12].

Результаты и обсуждение

Как оценивались клинические проявления ГА при использовании рутинного подхода к диагностике? У 20 % обследованных отмечены жалобы на акне, но при этом нет указаний на то, проводилась ли дерматологическая терапия, и на возраст возникновения акне, что не позволяет трактовать этот симптом как проявление

ГА. Весьма интересным оказалось отсутствие подсчета гирсутного числа (ГУ) по шкале D. Ferriman, J. Gallwey, хотя большинство женщин предъявляли жалобы на повышенный рост волос на теле. И это при том, что метод не требует ни финансовых, ни физических, ни временных затрат, а информативность его доказана, и ГЧ положено в основу клинической диагностики ГА. Таким образом, субъективные жалобы женщин на усиленный рост волос невозможно расценивать как проявление ГА.

Общеклиническое обследование, которое должно включать сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр, выполнялось всем обследованным женщинам. При этом подсчет индекса массы тела (ИМТ) проведен только 75 пациенткам. Поскольку наиболее часто ГА ассоциирована с инсулинорезистентностью, а последняя с абдоминальным ожирением, целесообразно проводить измерение ОТ всем женщинам с подозрением на ГА и оценивать согласно рекомендациям IDF [13]. При анализе медицинской документации 100 женщин с НМЦ и подозрением на ГА ни одной из них ОТ не был измерен, указаний на осмотр клитора мы не нашли в медицинской документации.

При отсутствии достаточных клинических проявлений ГА было проведено огромное количество лабораторных исследований: в общей сложности сделано 1349 определений концентраций различных гормонов в сыворотке крови. Из 100 женщин концентрация общего тестостерона была определена 84. Интересно, что при отсутствии стандартизованных тест-систем для определения свободного тестостерона (наиболее достоверный результат может быть получен только расчетным путем) и при известном уровне общего тестостерона (у 16 пациенток) в 32 случаях определялся свободный тестостерон. Определение уровня ТТГ выполнено у 72 обследованных, а свободного T_4 – у 54 женщин. Повышение ТТГ не наблюдалось ни у одной пациентки, т.е. в определении уровня свободного T_4 они не нуждались. Из 100 обследованных женщин только у 4 имелось диагностически значимое повышение уровня Т в плазме крови. Ни у одной из них обследование не было продолжено, т.е. источник гиперпродукции андрогенов не был установлен. Не проводилось исследований по выявлению известных системных осложнений ГА, таких как нарушение углеводного и липидного обмена; определение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак или после стандартного теста толерантности к углеводам, липидограмма крови не выполнены ни у одной пациентки с повышенным уровнем общего тестостерона.

Принимая во внимание выявленные ошибки при проведении диагностики синдрома ГА, учитывая современные данные по этой проблеме, мы разработали алгоритм диагностики синдрома ГА и опробовали его на 103 больных. На 1-м этапе диагностики при оценке жалоб и анамнестических данных у 20 % женщин не обнаружено клинических проявлений ГА: у большинства жалобы носили изолированный или субъективный характер, поэтому не было необходимости в дальнейшем обследовании. На акне жаловались 9 %, но угревая сыпь появлялась эпизодически и не была устойчива к дерматологической терапии или пациентки были моложе 20 лет. У 12 % женщин,

предъявляющих жалобы на повышенный рост волос на теле, при оценке гирсутизма с использованием шкалы Ferriman-Gallwey гирсутизм не подтвердился, так как гирсутное число оказалось менее 8, что соответствует нормальному росту волос в типичных, не-андрогенозависимых местах. Обследование продолжили у 80 % женщин, имеющих сочетание клинических проявлений ГА из разных групп: поражение сально-волосного комплекса, репродуктивной и соматической группы симптомов. При гормональном обследовании повышение уровня $T_{общ}$ выявлено у 51 % обследованных женщин, при этом индекс свободного андрогена, полученный расчетным путем, оказался более 2 % у 43 % пациенток с выявленной ГА. Из дальнейшего обследования были исключены 31 % пациенток с выявленными гипотиреозом, гиперпролактинемией, ГА у этих женщин не обнаружена, но была установлена причина клинических симптомов.

Пациенткам с обнаруженной ГА выполнено определение в сыворотке крови ДГЭАС и 17-ОП. У 27 % пациенток выявлено повышение ДГЭАС и/или 17-ОП, что свидетельствует о надпочечниковом генезе синдрома ГА.

Метаболические нарушения, т.е. дислипидемия и/или гликемия натощак, изменения индексов инсулинорезистентности диагностированы у 6 % женщин с ГА.

Выявляемость синдрома ГА с использованием поэтапного алгоритма диагностики составила 51 % при средней продолжительности обследования 34,5 дня; стоимость одного выявленного случая ГА – 7 314 руб. По сравнению с диагностикой ГА рутинным методом (ретроспективный анализ), когда выявляемость составила 23 %, средняя продолжительность обследования – 61,9 дня, а стоимость одного выявленного случая ГА составила 29 935 руб. Обнаружено статистически значимое различие между группами (критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05; критерий χ^2 расчетное=1,2; χ^2 критическое =3,45 для числа степеней свободы $df=1$, $p=0,0001$) в выявляемости синдрома ГА.

Анализ данных амбулаторных карт 100 женщин с НМЦ и подозрением на ГА дал возможность сделать следующие выводы. На первом этапе обследования не проводится должным образом оценка клинических проявлений ГА: гирсутизм не оценивается с использованием каких-либо общепринятых оценочных шкал, не выявляются системные осложнения ГА и т.д. При объективном осмотре не уделяется внимание степени кожных проявлений ГА (гирсутизм, акне, облысение), не указывается на наличие черного акантоза (коричневая, иногда бородавчатая гиперпигментация на боковых и задней поверхностях шеи, подмышечных впадинах, под грудью, в промежности, области вульвы), а также не оцениваются размеры клитора [11]. Гормональные исследования проводятся без должных на то оснований в различные фазы цикла и бессистемно. Используются нестандартизированные методы исследования, но не соблюдаются протоколы уточнения диагноза при получении отклонения показателей от нормы. Все это вместе не позволяет получить достаточной информации для установления диагноза, с одной стороны, а с другой – приводит к большим временным и финансовым тратам.

Разработанный и клинически апробированный алгоритм диагностики ГА у женщин предлагает поэтапное обоснованное обследование пациенток: от объективизации клинических проявлений до подтверждения их с использованием лабораторных и инструментальных методов. Это позволяет в более короткие сроки и значительно с меньшими материальными затратами не только выявлять синдром ГА, но и уточнять генез этого нарушения.

Литература

1. Вихляева Е.М. Эндокринная гинекология. М., 2002. 520 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников. М., 2007. 361 с.
3. Пищулин А.А., Андреева Е.Н., Карпова Е.А. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение. М., 2003. 246 с.
4. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом, синдром, диагноз (дифференциальная диагностика в гинекологии). М., 2005. 518 с.
5. Гончаров Н.П., Каця Г.В. Определение тестостерона в биологических средах: методологические и методические проблемы // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 9. С. 22–24.
6. Дуринян Э.Р., Байбарина Г.В. Патогенез, дифференциальная диагностика и принципы // Акушерство и гинекология. 2002. № 4. С. 62 – 64.
7. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline / R. Azziz [et al.] // Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006. Vol. 4. P. 37–45.
8. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline / A. Kathryn [et al.] // Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008. Vol. 83, № 8. P. 316–320.
9. Ferriman D., Gallwey J.D. Clinical assessment of body hair growth in women // Clinical Endocrinology and Metabolism. 1961. Vol. 21. P. 1440–1447.
10. AACE Hyperandrogenism: Guidelines / N. Goodman [et al.] // Endocrinol Practice. 2007. Vol. 7, № 2. P. 120–134.
11. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение : методическое пособие для врачей / И.И. Дедов [и др.]. М., 2005. 40 с.
12. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition: a consensus statement from the International Diabetes Federation // Diabetic Medicine. 2006. Vol. 23. P. 469–480.
13. Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников: международный диагностический консенсус и современная идеология терапии // Фарматека. 2004. № 12. С. 12–19.

Поступила в редакцию

18 января 2011 г.