

# Диагностический профиль андрогенов для выявления синдрома поликистозных яичников у женщин с нарушением менструальной функции

Виноградов А.И., Виноградова Н.А., Гиацинтов К.Э., Кекало Д.Ю., Костенко Е.С.  
ОАО «Медросконтракт», Москва; DRG Интернешнл, Инк., Маунтинсайд, Нью-Джерси, США

*Цель данного исследования – оценить диагностическое значение концентрации андрогенов в сыворотке крови для выявления синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у женщин с дисфункцией яичников (ДЯ). Обследовано 66 женщин с ДЯ в возрасте 18–46 лет: 45 с СПКЯ и 21 без СПКЯ. Содержание в сыворотке общего тестостерона (ТО), свободного тестостерона (ТС), дигидротестостерона (ДГТ), андростендиона (А), 5 $\alpha$ -андростан-3 $\alpha$ 17 $\beta$ -диол глюкуронида (АГ), дигидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона (17-ОНП) и сексстероидсвязывающего глобулина (ССГ) было измерено методом ELISA (DRG International, Inc., США). Индекс свободного андрогена (ИСА) вычислялся как отношение ТО/ССГ. Увеличенные уровни 17-ОНП были обнаружены у 62,3%, А – у 47,8%, АГ – у 29,9%, ТО – у 25,4%, ДГЭАС – у 20,4%, ДГТ – у 19,6%, ИСА – у 17,5% и ТС – у 9% всей популяции пациентов. Женщины с СПКЯ имели значительно более высокие концентрации всех андрогенов и 17-ОНП, чем пациенты без СПКЯ. У женщин с СПКЯ было выявлено повышение содержания одного или более андрогенов в сыворотке в 97,8% случаев, клинические симптомы гиперандрогенизма – у 26,3% пациентов, овариальные кисты – у 48,9% женщин, повышенное отношение ЛГ/ФСГ – у 9,3% пациентов. В этой группе наиболее часто были повышены уровни А (71,1%). Использование модели множественной регрессии позволило найти наилучшую комбинацию (диагностическая эффективность – 100%) лабораторных тестов для предсказания СПКЯ у женщин с ДЯ:  $\text{Logit } P = -1867,608 + (5,525 \cdot \text{ДГТ}) - (119,014 \cdot \text{АГ}) + (145,755 \cdot \text{ДГЭАС}) - (400,888 \cdot \text{17-ОНП}) + (5034,687 \cdot \text{ИСА})$ . Всем пациентам с нарушением менструальной функции показано исследование андрогенного профиля для диагностики СПКЯ. Последовательное использование А, АГ, ДГТ, ТО, ДГЭАС, ИСА и 17-ОНП идентифицирует всех пациентов с СПКЯ. Уравнение множественной регрессии может быть использовано для детекции СПКЯ с очень высокой эффективностью. Повышенное соотношение ЛГ/ФСГ не может быть рекомендовано в качестве маркера СПКЯ вместо андрогенов.*

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является чрезвычайно распространенным заболеванием у женщин репродуктивного возраста. Его распространенность варьирует от 4 до 33% в зависимости от использования Американских или Европейских критериев диагностики СПКЯ [1,2]. Несмотря на широкую распространенность заболевания, диагностические критерии для СПКЯ остаются противоречивыми. В 1935 году Штейн и Левенталь впервые доложили об ассоциации поликистоза яичников и аменореи [3]. Определение СПКЯ, наиболее часто используемое в наше время, основано на данных конференции экспертов (1990 г.), организованной Национальным Институтом здоровья США, которая предложила использовать следующие диагностические критерии: хроническая ановуляция, гиперандрогенизм и/или гиперандрогенемия после исключения другой патологии, имеющей клиническое сходство с СПКЯ [4]. Конференция экспертов в Роттердаме (2003 г.), организованная Европейским Обществом репродукции человека и эмбриологии и Американским

Обществом репродуктивной медицины, предложила для определения СПКЯ наличие двух из трех критериев: 1) олиго- или ановуляция, 2) клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенизма, 3) поликистозные яичники – после исключения сходных по клинической картине заболеваний [5]. Биохимическая оценка необходима для доказательства наличия СПКЯ и исключения других заболеваний. Биохимический гиперандрогенизм (гиперандрогенемия) выражается в повышении концентрации андрогенов в крови. Не существует единственного биохимического маркера, который мог бы быть рекомендован в качестве «золотого» стандарта. Важно выявить все маркеры гиперандрогенемии у пациентов с ановуляцией и/или поликистозными яичниками для распознавания СПКЯ независимо от источника избытка андрогенов. Остается открытым вопрос, какие андрогены являются наиболее подходящими для оценки гиперандрогенемии при СПКЯ, и каковы их потенциальные возможности для установления диагноза этого заболевания. Целью данного

исследования явилась оценка диагностического значения андрогенов в сыворотке крови для выявления СПКЯ у женщин с дисфункцией яичников (ДЯ).

### Методы исследования

Кровь получали венепункцией локтевой вены утром после 12-часового периода голодания. Образцы крови собирали в одноразовые полистиреновые пробирки Tarval с ускорителем свертывания и гранулами и центрифугировали 15 минут для отделения сыворотки. В дальнейшем до анализа они хранились при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Содержание в сыворотке крови общего тестостерона (ОТ), свободного тестостерона (СТ),  $5\alpha$ -дигидротестостерона (ДГТ),  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона (17-ОНП), дигидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), андростендиона (А),  $5\alpha$ -андростан- $3\alpha$ 17 $\beta$ -диол глюкуронида (АГ), секстероид-связывающего глобулина (ССГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПРЛ), прогестерона (ПРГ), эстрадиола (Е2) определялось методом ELISA с использованием наборов реагентов DRG International, Inc. (США). Контроль качества анализов проводился с использованием контрольных материалов Immunoassay Lyphochek Plus (Bio-Rad Laboratories, США), в том числе в международной программе контроля качества лабораторных исследований UNITY (США). Индекс свободного андрогена (ИСА) вычислялся как отношение ОТ/ССГ. Нижние пределы детекции для андрогенов составляли: 0,07 нг/мл (ОТ), 0,1 пг/мл (СТ), 6,0 пг/мл (ДГТ), 0,019 нг/мл (А), 0,1 нг/мл (АГ), 0,044 мкг/мл (ДГЭАС), 0,034 нг/мл (17-ОНП) и 0,2 нмоль/л (ССГ), соответственно. Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения Sigma Stat (SPSS). Достоверным считали различие при  $P < 0,05$ . Корреляционный анализ проводился в общей популяции обследованных пациентов с ДЯ.

### Результаты

Мы обследовали 66 женщин с ДЯ в возрасте от 18 до 46 лет: 45 пациенток с СПКЯ и 21 – без СПКЯ. Диагноз СПКЯ определяли при наличии нарушений менструального цикла и гиперандрогенизма (повышенные уровни андрогенов в сыворотке крови и/или клинические симптомы, такие как вульгарные угри, гирсутизм). Результаты определения половых гормонов представлены в таблицах 1 и 2.

*Уровень половых гормонов у женщин с дисфункцией яичников*

У всех женщин с ДЯ выявлено статистически достоверные изменения концентрации гормонов в сыворотке крови в сравнении со здоровыми женщинами в пременопаузе: увеличение ОТ ( $P < 0,001$ ), ДГТ ( $P < 0,001$ ), А ( $P < 0,001$ ), АГ ( $P < 0,001$ ), ДГЭАС ( $P = 0,014$ ), 17-ОНП ( $P < 0,001$ ),

ИСА ( $P < 0,01$ ), уменьшение ПРЛ ( $P = 0,02$ ) и Е2 ( $P < 0,001$ ), при этом не отмечено изменения содержания СТ и ССГ. Повышение содержания в крови от 1 до 7 андрогенов было отмечено у 65,7% женщин. Увеличение уровня 17-ОНП были обнаружены у 62,3%, А – у 47,8%, АГ – у 29,9%, ОТ – у 25,4%, ДГЭАС – у 20,4%, ДГТ – у 19,6%, ИСА – у 17,5% и СТ – у 9% пациенток.

*Сопоставление уровня гормонов у женщин с дисфункцией яичников при наличии и отсутствии синдрома поликистозных яичников*

Использование теста One Way ANOVA продемонстрировало, что женщины с СПКЯ имели значительно более высокие концентрации всех андрогенов, включая ИСА и 17-ОНП, чем пациенты без СПКЯ и контрольная группа. Эти пациенты имели нормальное содержание ССГ. Уровни ССГ были значительно снижены у женщин с СПКЯ по сравнению с пациентками без СПКЯ. Среди женщин с СПКЯ частота повышенного содержания одного или более андрогенов составила 97,8%, но клинические признаки гиперандрогенизма были выявлены только у 26,3% пациенток, кисты яичников определялись у 48,9% женщин. Отношение ЛГ/ФСГ было увеличено лишь у 9,3% женщин с СПКЯ. Мы не обнаружили различий значений отношения ЛГ/ФСГ между группами больных с ДЯ.

*Диагностическая эффективность эндокринологических маркеров у женщин с дисфункцией яичников при наличии синдрома поликистозных яичников*

Среди пациентов с ДЯ использование определения А в сыворотке крови позволило идентифицировать 47,8% женщин с СПКЯ. У пациентов с СПКЯ чаще всего было повышено содержание А и 17-ОНП (71,1 и 71,1% соответственно), диагностическая чувствительность ИСА (25,6%) оказалась выше, чем СТ (13%). Диагностическая специфичность всех андрогенов составила 100%, позитивные предсказательные значения всех андрогенов, за исключением ИСА, также были равны 100%, наивысшее негативное предсказательное значение среди андрогенов оказалось у А (61,8%). В этой группе пациентов наиболее высокую диагностическую эффективность для идентификации СПКЯ имели А (80,3%) и АГ (65,2%).

Использование модели множественной регрессии позволило определить наилучшую комбинацию (с диагностической эффективностью 100%) минимально необходимого количества лабораторных тестов для предсказания СПКЯ у женщин с ДЯ:  $\text{Logit } P = -1867,608 + (5,525 \cdot \text{ДГТ}) - (119,014 \cdot \text{АГ}) + (145,755 \cdot \text{ДГЭАС}) - (400,888 \cdot \text{17-ОНП}) + (5034,687 \cdot \text{ИСА})$ . Посредством этого уравнения можно предсказать вероятность СПКЯ у конкретной пациентки с ДЯ.

В общей группе пациентов с помощью рангового коэффициента корреляции Spearman была выявлена положи-

тельная статистически значимая корреляция между уровнями всех андрогенов. Все андрогенные гормоны, за исключением АГ, показали положительную корреляцию с 17-ОНП. Только Т и 17-ОНП положительно коррелировали с отношением ЛГ/ФСГ.

### Обсуждение

В предыдущих исследованиях были выявлены гиперандрогенемия (ОТ, СТ, А, АГ, ДГЭАС, ИСА), повышение содержания в крови ЛГ и отношения ЛГ/ФСГ у женщин, имеющих нарушения менструальной функции в сочетании с гирсутизмом [6–9] или поликистозом яичников [10–12]. Наше исследование с использованием такого же комплекса показателей и ДГТ, проведенное в группе женщин с дисфункцией яичников без предварительного выделения пациентов с СПКЯ, также выявило гиперандрогенемия (65,7%) и повышение содержания 17-ОНП в сыворотке крови (62,8%). Ранее сообщалось о частых находках у женщин с ДЯ поликистоза яичников (65–87%), гирсутизма (60–92%) и вульгарных угрей (85%) [13–16]. Исследованный нами комплекс из 6 андрогенов позволил обнаружить СПКЯ у 65,7% женщин с ДЯ, в то время как поликистоз яичников и клинические симптомы гиперандрогенизма выявлены у 47,7 и 15,4% больных соответственно. Указанное свидетельствует о существенно более высокой чувствительности биохимических маркеров по сравнению с остальными диагностическими критериями СПКЯ у женщин с ДЯ. Наша работа не подтвердила высокую диагностическую чувствительность ЛГ, ОТ и ИСА для детекции СПКЯ, продемонстрированную в ряде предыдущих исследований [9–12].

По данным нашего исследования распространенность гиперандрогенемии среди пациентов с СПКЯ (ДЯ в сочетании с гиперандрогенизмом/гиперандрогенемией) оказалась высокой (97,8%) в сравнении с данными других авторов (ДЯ в сочетании с поликистозом яичников) [10,12,17]. Это может быть связано с использованием нами более широкой панели андрогенов, а также обусловлено различными подходами к отбору пациентов с СПКЯ. Среди женщин с ДЯ и поликистозом яичников чаще всего определяли повышенные значения ИСА, (60–94%), А (53–74%), ОТ (70–71%) и ЛГ (35–69%) [10,11,12]. Наш анализ содержания андрогенов в сыворотке крови больных СПКЯ среди женщин с ДЯ показал наиболее высокую диагностическую чувствительность для А (71,1%), а также продемонстрировал высокие диагностические чувствительность и эффективность АГ для идентификации СПКЯ (48,9 и 65,2% соответственно). Наши данные по диагностической значимости ОТ, ДГЭАС, ДГТ, ИСА и СТ не согласуются с выводами ранее проведенных исследований. Возможно, низкая диагностическая

чувствительность ОТ обусловлена недостаточной точностью коммерчески доступных иммуноферментных тест-систем для определения ОТ у женщин и детей [18,19]. Вычисление ИСА на основе полученных результатов измерения ОТ и ССГ также в таком случае будет неточным.

У обследованных нами женщин с СПКЯ отмечено более высокое содержание всех андрогенов и 17-ОНП и более низкий уровень ССГ по сравнению с больными ДЯ без СПКЯ. Это указывает на значение избыточной продукции андрогенов в патогенезе СПКЯ. В то же время при СПКЯ мы значительно реже выявляли поликистоз яичников и клинические симптомы гиперандрогенизма (48,9 и 26,5% соответственно). Только 2,2% женщин с СПКЯ имели клинические симптомы гиперандрогенизма без повышения содержания андрогенов в сыворотке крови. В отличие от ранее проведенных исследований среди обследованных нами больных СПКЯ с ДЯ крайне редко обнаруживалось увеличенное отношение ЛГ/ФСГ (9,3%). На низкую чувствительность этого параметра для диагностики СПКЯ указывает также Robinson et. al. [11]. В исследовании van Santbrink et.al. [17] только 36% пациентов с олигоменореей и поликистозом яичников показали повышенное содержание А и/или ОТ и 47% – ЛГ.

Проведенный нами анализ совпадает с результатами исследования Steck et.al. [20], позволяющими сделать заключение о более низкой чувствительности ИСА и СТ по сравнению с ОТ, А и АГ, вследствие чего они не могут быть рекомендованы отдельно от остальных андрогенов для лабораторной оценки СПКЯ. К тому же мы показали, что для женщин с СПКЯ не характерно повышение только ИСА или СТ в сыворотке крови. Наше исследование продемонстрировало, что прямое определение СТ в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа не имеет преимуществ перед вычислением ИСА (диагностическая чувствительность для выявления СПКЯ 13 и 25,6% соответственно).

Несмотря на достаточно низкую чувствительность ДГТ (30,5%), ДГЭАС (29%) и ИСА, их совместное определение с АГ и 17-ОНП позволяет повысить диагностическую эффективность для выявления СПКЯ у женщин с ДЯ до 100%.

Неожиданной находкой была идентификация группы пациентов среди больных СПКЯ и ДЯ, которые имели только повышенные концентрации А (20%), АГ (8,9%) или ДГТ (6,7%) без увеличения содержания в сыворотке крови ОТ, СТ, ДГЭАС или ИСА. Эти больные с СПКЯ не могли бы быть выявлены при использовании только старых протоколов лабораторной диагностики. По мнению Duxbury et.al. [21] трудно сказать, является ли изолированное повышение концентрации А без увеличения продукции ОТ или

СТ/ИСА биохимическим гиперандрогенизмом, имеющим особое клиническое значение, так как А является проандрогеном со слабой андрогенной активностью. Однако он может быть выраженным потенциальным андрогеном из-за своей более высокой биологической биодоступности в сравнении с ОТ [22].

Полученные нами данные позволяют утверждать, что вследствие широкого распространения СПКЯ среди женщин с ДЯ и значительной ассоциации между андрогенами и СПКЯ, всем пациентам с нарушением менструальной функции показано исследование андрогенного гормональ-

ного профиля для подтверждения диагноза СПКЯ. Определение сывороточного содержания А выделяет СПКЯ лучше других исследованных андрогенов. Последовательное использование А, АГ, ДГТ, Т, ДГЭАС, ИСА и 17-ОНП в дальнейшем идентифицирует оставшихся пациентов с СПКЯ. Уравнение множественной регрессии, в которое включены андрогены и 17-ОНП может быть использовано для выявления СПКЯ с очень высокой эффективностью. Данное исследование показывает, что повышенные значения отношения ЛГ/ФСГ и 17-ОНП не могут быть рекомендованы в качестве маркеров СПКЯ взамен андрогенов.

**Таблица 1.** Эндокринологические маркеры синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у женщин с дисфункцией яичников (ДЯ),  $M \pm \sigma$

	Возраст, лет	ОТ, нг/мл	СТ, пг/мл	ИСА	ДГТ, пг/мл	А, нг/мл	АГ, нг/мл	ДГЭАС, мкг/мл	17-ОНП, нг/мл	ССГ, нмоль/л
<b>Женщины с СПКЯ</b>	29,3 $\pm 0,76$	0,85 $\pm 0,05^{d,a}$	1,44 $\pm 0,23$	0,08 $\pm 0,01^{e,a}$	354 $\pm 17,2^{d,a}$	3,03 $\pm 0,17^{d,a}$	5,27 $\pm 0,40^{d,a}$	3,11 $\pm 0,27^{d,a}$	1,32 $\pm 0,08^{d,a}$	59,6 $\pm 5,63^f$
<b>Женщины без СПКЯ</b>	31,8 $\pm 1,63$	0,55 $\pm 0,04$	0,22 $\pm 0,05$	0,04 $\pm 0,01$	229 $\pm 13,6$	1,78 $\pm 0,15$	2,38 $\pm 0,21$	1,49 $\pm 0,17$	0,97 $\pm 0,12$	80,2 $\pm 0,12$
<b>Все женщины с ДЯ</b>	30,1 $\pm 0,72$	0,75 $\pm 0,04^a$	1,04 $\pm 0,17$	0,07 $\pm 0,01^c$	309 $\pm 14,6^a$	2,63 $\pm 0,14^a$	4,32 $\pm 0,32^a$	2,62 $\pm 0,22^b$	1,23 $\pm 0,07^a$	66,7 $\pm 5,53$
<b>Референтный интервал*</b>		0,55 $\pm 0,03$	1,40 $\pm 0,17$	0,04 $\pm 0,003$	196 $\pm 12,2$	1,60 $\pm 0,07$	2,43 $\pm 0,16$	1,96 $\pm 0,13$	0,60 $\pm 0,03$	62,0 $\pm 3,54$

<sup>a-c</sup> В сравнении с контролем: <sup>a</sup>  $P < 0,001$ ; <sup>b</sup>  $P < 0,05$ ; <sup>c</sup>  $P < 0,01$ .

<sup>d-f</sup> В сравнении с пациентами без СПКЯ: <sup>d</sup>  $P < 0,001$ ; <sup>e</sup>  $P < 0,05$ ; <sup>f</sup>  $P < 0,01$ .

\* приведены значения для женщин в пременопаузе (фолликулилярная фаза менструального цикла), предложенные производителями тест-систем.

ОТ – общий тестостерон, СТ – свободный тестостерон, ДГТ – 5 $\alpha$ -дигидротестостерон, 17-ОНП – 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон, ДГЭАС – дигидроэпиандростерон сульфат, А – андростендион, АГ – 5 $\alpha$ -андростан-3 $\alpha$ 17 $\beta$ -диол глюкуронид, ССГ – сексстероидсвязывающий глобулин, ИСА – индекс свободного андрогена.

**Таблица 2.** Половые гормоны у женщин с дисфункцией яичников (ДЯ) при наличии или отсутствии синдрома поликистозных яичников (СПКЯ),  $M \pm \sigma$

	Возраст, лет	ФСГ, мМЕ/мл	ЛГ, мМЕ/мл	ЛГ/ФСГ	ПРЛ, мМЕ/л	ПРГ, нг/мл	Е2, пг/мл
<b>Женщины с СПКЯ</b>	29,3 $\pm 0,76$	7,62 $\pm 0,39$	7,71 $\pm 0,58$	1,08 $\pm 0,09$	484 $\pm 40,1$	1,75 $\pm 0,99$	59,2 $\pm 17,0^b$
<b>Женщины без СПКЯ</b>	31,8 $\pm 1,63$	8,74 $\pm 0,44$	7,72 $\pm 1,55$	0,90 $\pm 0,17$	400 $\pm 37,0$	1,44 $\pm 1,05$	60,1 $\pm 7,24$
<b>Все женщины с ДЯ</b>	30,1 $\pm 0,72$	7,98 $\pm 0,31$	7,69 $\pm 0,60$	1,02 $\pm 0,08$	461 $\pm 31,4^a$	1,63 $\pm 0,75$	59,9 $\pm 11,8^b$
<b>Референтный интервал*</b>		7,75 $\pm 0,23$	7,50 $\pm 0,40$		594 $\pm 45,5$	0,44 $\pm 0,04$	130 $\pm 6,56$

<sup>a-b</sup> В сравнении с контролем: <sup>a</sup>  $P < 0,05$ ; <sup>b</sup>  $P < 0,001$ .

<sup>d-f</sup> В сравнении с пациентами без СПКЯ: <sup>d</sup>  $P < 0,001$ ; <sup>e</sup>  $P < 0,05$ ; <sup>f</sup>  $P < 0,01$ .

\* приведены значения для женщин в пременопаузе (фолликулилярная фаза менструального цикла), предложенные производителями тест-систем.

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ПРЛ – пролактин, ПРГ – прогестерон, Е2 – эстрадиол.

\* Список литературы находится в редакции