



КОМБІНІРОВАНІ ОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ: ОПТИМАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ОБСЛЕДУВАННЯ

О.В. РЫКОВА

руководитель клинического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»
ORCID: 0000-0003-0766-2907

Контакты:

Рыкова Ольга Васильевна
Медицинская лаборатория «Синэво»
03142, Киев, пр. Палладина, 46/2
тел.: +38 (044) 20 500 20
e-mail: info@synevo.com.ua

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – препараты, которые относятся к группе гормональных контрацептивов, содержащих два основных гормона (эстрогены и прогестины). Основной областью применения КОК является предупреждение нежелательных беременностей. Второй большой областью применения данных препаратов является лечение репродуктивных нарушений, в первую очередь при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). В основу предложенных алгоритмов обследования положены рекомендации из руководств профильных мировых сообществ.

Рекомендация использования КОК как метода контрацепции должна начинаться с оценки наличия факторов риска, которые помогут выделить группу женщин с высокими рисками развития осложнений в результате приема данных препаратов.

Согласно руководству ВОЗ «Медицинские критерии приемлемости использования контрацептивов» (5-е издание, 2015 г.) [1], выделяется четыре категории приемлемости для здоровья при использовании контрацептивов. Это позволяет определить, для каких женщин данный метод контрацепции абсолютно приемлем (1 категория), а для кого он является неприемлемым и необходимо рекомендовать другие методы контрацепции (4 категория).

Категории критериев приемлемости для здоровья при использовании контрацептивов:

Категория 1: Условие, для которого нет ограничений на использование метода контрацепции.

Категория 2: Условие, в котором преимущества использования метода в целом перевешивают теоретические или доказанные риски.

Категория 3: Условие, при котором теоретические или проверенные риски обычно перевешивают преимущества использования метода.

Категория 4: Условие, которое представляет собой неприемлемый риск для здоровья при использовании данного метода контрацепции.

Основные риски, которые необходимо оценивать у каждой женщины перед назначением КОК как метода контрацепции, следующие:

1. Риски тромбоза: венозного и артериального. Обязателен сбор анамнеза, включая оценку наличия в анамнезе тромботических событий как у женщины, так и у родственников первой линии, наличие данных о генетически детерминированных формах тромбофилии. Лабораторное тестирование в случаях семейного анамнеза высокого риска тромбоза для выявления генетических форм тромбофилий не рекомендовано, с учетом того, что все существующие формы протестировать невозможно. Важно принимать во внимание, что отсутствие пяти наиболее распространенных наследственных тромбофилий на фоне семейного анамнеза тромбоза может привести к ошибочной оценке индивидуальных тромботических рисков у конкретной женщины как низких.

2. Наличие целого ряда заболеваний и других факторов риска: гипертензии, мигрени с аурой, ожирения, сахарного диабета с сосудистыми осложнениями, тяжелых заболеваний печени, крови, системной красной волчанки.

3. Учет возрастного фактора риска развития осложнений, курения (включая количество сигарет в день).

4. Оценка рисков при онкологической патологии.

5. Учет медикаментозного анамнеза на момент консультирования по поводу назначения КОК, включая прием фитопрепаратов.

6. Оценка рисков в послеродовом периоде в зависимости от его длительности и факта кормления грудью.

Более подробно с оценкой категорий приемлемости назначения КОК при различных состояниях можно ознакомиться в вышеупомянутом документе. С другой стороны, КОК могут применяться с лечебной целью. При СПКЯ они рекомендованы как препараты первой линии, эффективность которых доказана в ходе многочисленных исследований. Однако несмотря на это, оценка рисков раз-



вития осложнений при приеме КОК должна проводиться аналогично вышеуказанному алгоритму.

ДИАГНОСТИКА СПКЯ

Известно, что СПКЯ – это диагноз исключения. В каждом руководстве по диагностике и лечению этого синдрома указывается необходимость исключения целого ряда заболеваний с клинической картиной, подобной СПКЯ. В зависимости от того, какое руководство используется, перечень всегда включает исключение патологии щитовидной железы, гиперпролактинемии, врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) (неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы) и синдрома Кушинга (гиперкортизолемии).

Одним из наиболее четко определяющих перечень заболеваний с градацией «Все» и «Все, у кого есть клинические признаки СПКЯ и характерные для другого заболевания клинические данные» документов является руководство Американского общества эндокринологов «Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2013 г.) [2]. Авторы руководства высказались в поддержку Роттердамских критериев постановки диагноза СПКЯ (2003 г.), отметив ряд особенностей в разные периоды жизни женщины.

1. Диагноз у женщин репродуктивного возраста

Постановка диагноза СПКЯ проводится при наличии двух из трех следующих критериев: избыток андрогенов (клиническая и/или биохимическая гиперандрогения), дисфункция овуляции и поликистозные яичники при условии исключения заболеваний, которые могут приводить к клинической картине, подобной СПКЯ.

Согласно рекомендациям данного руководства, у всех женщин с подозрением на СПКЯ необходимо исключить следующую патологию:

- патологию щитовидной железы;
- гиперпролактинемии;
- ВДКН, неклассический вариант, обусловленный в первую очередь дефицитом фермента 21-гидроксилазы.

Данное обследование рекомендовано провести всем женщинам. В клинических ситуациях, когда клиника СПКЯ (гиперандрогения, овуляторные нарушения, данные УЗИ поликистозных яичников) сочетается с клиническими особенностями других заболеваний, необходимо исключить эти патологии, чтобы скорректировать объем и методы лечения. Рекомендовано исключить следующие состояния и заболевания:

- беременность;
- гипоталамические формы аменореи, включая функциональную аменорею;
- первичную яичниковую недостаточность;
- андроген-продуцирующие опухоли;
- синдром Кушинга;
- акромегалию;

- редкие/другие формы ВДКН (дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы), синдром тяжелой инсулинорезистентности, прием препаратов, нарушения полового развития и др.

2. Диагноз СПКЯ в подростковом периоде

В руководстве указано, что диагноз СПКЯ у девочки-подростка может быть поставлен на основании наличия клинических и/или биохимических признаков гиперандрогении (после исключения вышеперечисленных патологий) в присутствии постоянной олигоменореи. Ановуляторные симптомы и морфологические признаки поликистозных яичников в подростковом периоде не могут быть достаточными для постановки диагноза с учетом того, что это может быть отражением физиологического этапа репродуктивного созревания.

3. Диагностика СПКЯ в перименопаузе и менопаузе

Хотя в настоящее время нет разработанных диагностических критериев СПКЯ в перименопаузе и менопаузе, авторы указывают, что предполагаемый диагноз СПКЯ может быть основан на задокументированной 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 менопаузальных женщин.

В документе Европейского общества эндокринологов «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology» (2014 г.) [3] перечень заболеваний, которые необходимо исключить при постановке диагноза СПКЯ, практически аналогичен американскому с указанием наиболее оптимальных скрининговых тестов, которые помогают выявить женщин с возможным наличием заболевания, требующих дополнительного обследования. В 2018 году опубликовано новое мировое руководство «Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome» [4], разработанное Национальным советом по здоровью и медицинским исследованиям Австралии (Australian National Health and Medical Research Council, NHMRC) в партнерстве с Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американским обществом репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM), в котором в очередной раз подтверждена необходимость исключения вышеперечисленных эндокринопатий, с особым акцентом на ВДКН с дефицитом по 21-гидроксилазе.

Далее мы остановимся на основных алгоритмах скринингового обследования для исключения данных патологий, оптимальных лабораторных тестах, особенностях их назначения и алгоритмах интерпретации.

ИСКЛЮЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На первом этапе обследования для исключения патологии щитовидной железы достаточно определить уровень тиреотропного гормона (ТТГ), что позволит выделить три категории:

- эутиреоидный статус (уровень ТТГ в пределах референтных значений лаборатории);
- повышенный уровень ТТГ, что будет свидетельствовать о гипотиреозе. Для решения вопроса о манифестном или субклиническом гипотиреозе понадобится дополнительное обследование: определение свободных фракций тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3) (при необходимости), наличия антител к тиреопероксидазе (АТПО), тиреоглобулину (при необходимости). Объем исследований будет определять эндокринолог;
- сниженный уровень ТТГ, что может свидетельствовать не только о тиреотоксикозе, но и о вторичном гипотиреозе. Для решения вопроса о манифестном или субклиническом тиреотоксикозе и проведения дифференциальной диагностики со вторичным гипотиреозом будет необходимо дообследование: определение свободных фракций Т4, Т3 (при необходимости), наличия антител к рецептору ТТГ (АТ рТТГ). Объем исследований будет определять эндокринолог. Алгоритм лабораторной оценки функционального состояния щитовидной железы представлен на схеме 1.

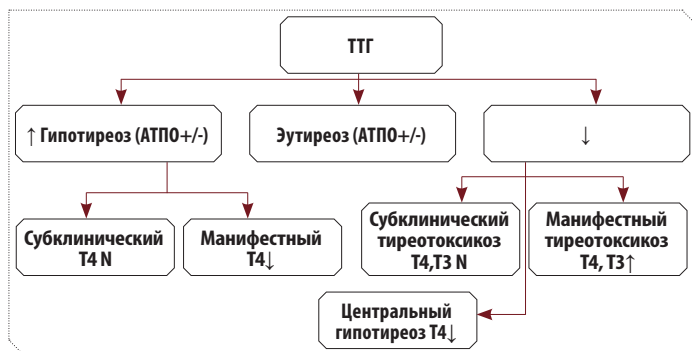


Схема 1. Алгоритм лабораторного обследования для диагностики патологии щитовидной железы

N – результат в пределах референтных значений лаборатории

При направлении на определение уровня ТТГ необходимо учитывать:

- **Суточную вариабельность ТТГ.** Максимальный уровень наблюдается в ночной период с 2:00 до 4:00, минимальный – с 14:00 до 16:00. Данные исследований суточной вариабельности ТТГ свидетельствуют о том, что в период с 8:00 до 9:30 уровень этого гормона может быть снижен на 50% по сравнению с ночным пиком. В связи с этим необходимо сдавать анализ на ТТГ утром, натощак, учитывая время сдачи анализа. При повторном обследовании оптимально оценивать ТТГ в аналогичное время суток.
- **Вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей.** Оценка ТТГ необходимо проводить в одной лаборатории (на аппарате и реагентах

одного производителя), поскольку присутствуют минимальные отличия в определяемом уровне ТТГ.

- **Вариабельность при стрессе.** Необходимо соблюдать физический и эмоциональный покой перед сдачей анализа, в том числе нормальный режим сна. Это особенно важно для тех, кто работает в ночное время, летает со сменой часовых поясов – все это может отразиться на уровне ТТГ.

При интерпретации уровня ТТГ необходимо учитывать:

- **референтные пределы** – это уровень ТТГ только у 95% всех здоровых людей, у 5% здоровых он несколько выше или ниже пределов. Это определяет необходимость дополнительного обследования и учета клинической картины в случаях, когда уровень ТТГ незначительно выходит за референтные пределы;
- **диагностические пороги** – это принятый уровень того или иного гормона, который позволяет диагностировать то или иное заболевание или указать на необходимость дополнительного обследования. Данные уровни могут входить в референтные пределы. Например, известно, что во время беременности интерпретация ТТГ зависит от триместра (триместр-специфические уровни): 2,5 мМЕ/л для первого и 3,0 для второго и третьего триместров по руководству ЕТА 2014 года, однако по АТА 2017 года предложен уровень 4,0 мМЕ/л [5, 6]. Поэтому при интерпретации необходимо учитывать диагностические цели лабораторного обследования;
- **суточную вариабельность уровня ТТГ**, упомянутую выше.

ИСКЛЮЧЕНИЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

На первом этапе обследования для исключения гиперпролактинемии достаточно определения уровня пролактина (ПРЛ), который позволит выявить заболевание.

Согласно руководству «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011 г.) [7], для постановки данного диагноза рекомендовано однократное определение уровня ПРЛ при условии исключения влияния факторов, которые могут повышать уровни гормона.

1. Физиологические причины повышения уровня ПРЛ: коитус, интенсивные физические нагрузки, сон, стресс (включая стресс при венопункции), лактация, беременность.

2. Прием медикаментов: эстрогены, включая оральные контрацептивы, препараты заместительной гормональной терапии, блокаторы рецепторов дофамина (фенотиазины), антагонисты дофамина (метоклопрамид), антигипертензивные препараты, антигистаминные препараты (H2), холинергические агонисты, анестетики, противосудорожные, антидепрессанты, антипсихотические препараты, нейролептики, нейропептиды, опиаты и их антагонисты.

Согласно данному руководству, при клинической возможности данные препараты должны быть отменены на



3 дня или заменены препаратами, которые не стимулируют синтез ПРЛ. В случае получения повышенного уровня ПРЛ на фоне приема данных препаратов необходимо повторное тестирование в условиях отмены или учета вероятности гиперпролактинемии, индуцированной препаратом. С другой стороны, необходимо учитывать прием препаратов, снижающих уровень ПРЛ – допаминергических (бромкриптин, каберголин, тергурид, ропинерол), которые приведут к несвоевременной диагностике наличия патологии.

Согласно руководству, уровни ПРЛ, которые позволяют установить диагноз гиперпролактинемии, следующие:

- гиперпролактинемия – повышение уровня более 25 нг/мл;
- повышение более 200 нг/мл, наиболее вероятно, обусловлено пролактиномой;
- повышение более 200 нг/мл может быть при приеме некоторых препаратов;
- уровень более 500 нг/мл характерен для макроаденомы.

После установления диагноза гиперпролактинемии необходимо дополнительное обследование, чтобы исключить целый ряд состояний и заболеваний:

1. Патологии щитовидной железы (гипотиреоза) – определение ТТГ и свободного Т4. Выявление гипотиреоза требует заместительной терапии, на фоне которой возможна нормализация уровня ПРЛ без назначения специфического лечения гиперпролактинемии.

2. Опухолей гипоталамо-гипофизарной области (соматотропином, краниофарингеном, гермином, менингиом, гранулем, травм, включая операционные, воспалительных поражений, воздействия облучения) – инструментальные методы визуализации, определение уровня других гормонов гипофиза.

3. Почечной недостаточности – оценка уровня креатинина или более раннего и специфичного маркера цистатина.

4. Гиперпролактинемия за счет увеличения уровня макропролактина – определение макропролактина. Уровень макропролактина более 60% (для реагентов Roche на аппаратах Cobas) будет свидетельствовать о макропролактинемии, т. е. увеличении ПРЛ за счет гормонально неактивной фракции. Это необходимо учитывать при определении тактики ведения.

5. Целого ряда других причин – травм грудной клетки, эпилептических эпизодов, СПКЯ.

Основные причины гиперпролактинемии, которые необходимо исключать при выявлении повышенных уровней ПРЛ, представлены на схеме 2.

При направлении на определение уровня ПРЛ необходимо учитывать:

- **Суточную вариабельность ПРЛ.** Максимальный уровень наблюдается в ночной период с 2:00 до 4:00, что определяет необходимость сдавать анализ на ПРЛ в утреннее время, натощак, с учетом времени подъема после сна. При повторном обследовании оптимально оценивать ПРЛ в аналогичное время.
- **Вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей.**
- **Вариабельность при стрессе.**

При интерпретации уровня ПРЛ необходимо учитывать:

- **референтные пределы** – это уровень ПРЛ только у 95% всех здоровых людей, в то время как у 5% здоровых он несколько выше или ниже. Это определяет необходимость дополнительного обследования и учета клинической картины в случаях, когда уровень ПРЛ незначительно выходит за референтные пределы, в первую очередь принимая во внимание факторы стресса;

- **диагностические пороги** – в руководстве по диагностике гиперпролактинемии диагностическим порогом ПРЛ принят уровень 25 нг/мл;

- **вероятность т. н. «hook-эффекта»** – лабораторного эффекта, который может наблюдаться при крайне высоких уровнях гормона и приводить к невозможности определения истинного уровня. В данных ситуациях уровень определяется в пределах референтных значений или несколько повышен, для реагентов Roche на аппаратах Cobas данный эффект может наблюдаться при уровнях ПРЛ, превышающих 12690 нг/мл. Такие уровни наблюдаются при макроаденомах, которые сопровождаются не только клинической картиной гиперпролактинемии, но и эффектами сдавления окружающих тканей опухолью (выраженными головными болями, нарушениями полей зрения). Согласно руководству Эндокринологического общества, при наличии клинических симптомов, данных инструментальных методов о макроаденоме и уровне ПРЛ в пределах референтных значений необходимо повторное тестирование уровня ПРЛ в пробах с разведением 1:100 для возможности получения истинного уровня гормона, определения объема терапии и контроля эффективности лечения (оценка динамики и степени снижения);

- **вариабельность уровня ПРЛ** – суточную, о которой говорилось выше, а также колебания вследствие стресса, физической и сексуальной активности.

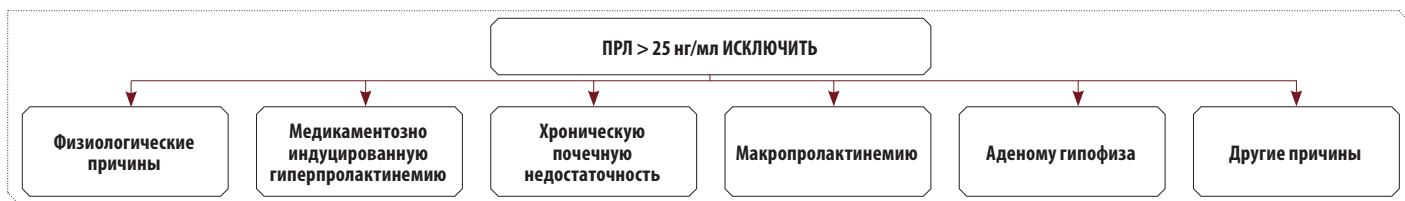


Схема 2. Основные причины гиперпролактинемии, требующие исключения



ИСКЛЮЧЕНИЕ ВДКН (дефицит 21-гидроксилазы)

На первом этапе обследования женщины для исключения неклассической формы ВДКН (дефицит 21-гидроксилазы) достаточно определения базового уровня 17-оксипрогестерона (17-ОНП). Согласно новому руководству «Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society. Clinical Practice Guideline» (2018 г.) [8], это позволит при уровне 17-ОНП:

- ☛ > 10 нг/мл на 3–5 день менструального цикла (МЦ) – поставить диагноз неклассической формы ВДКН;
- ☛ 2–10 нг/мл – обосновать необходимость проведения пробы с синактеном. При значении 17-ОНП > 10 нг/мл в стимулированной пробе можно поставить диагноз неклассической формы ВДКН;
- ☛ при уровне 17-ОНП < 2 нг/мл диагноз маловероятен, возможно, женщина является гетерозиготным носителем мутации. В данном случае необходимо генетическое тестирование.

При направлении на определение уровня 17-ОНП необходимо учитывать:

- ☛ **Суточная вариабельность 17-ОНП.** Максимальный уровень наблюдается в утренние часы, в связи с чем необходимо сдавать анализ на 17-ОНП в утреннее время, натощак. При повторном обследовании оптимально оценивать уровень 17-ОНП в аналогичное время.
- ☛ **Вариабельность по дням МЦ.** В перiovуляторный период и лютеиновую фазу отмечается самый высокий уровень, на 3–5 день МЦ – минимальный уровень 17-ОНП.
- ☛ **Вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей.**

При интерпретации уровня 17-ОНП необходимо учитывать:

- ☛ **референтные пределы** – предоставлены по фазам МЦ. Однако для постановки диагноза необходимо ориентироваться не на референтные пределы, а на диагностические пороги;
- ☛ **диагностические пороги** – в руководстве по диагностике ВДКН диагностическим порогом 17-ОНП принят уровень 10 нг/мл (базальный или в пробе с синактеном), уровень 2 нг/мл признан пороговым для проведения пробы с синактеном;
- ☛ **день МЦ, когда проведено тестирование** – в руководстве регламентировано определение уровня 17-ОНП на 3–5 день МЦ, в 8:00 утра. Если уровень 17-ОНП определен во вторую фазу МЦ, когда в норме он повышается, использовать диагностический порог 2 нг/мл некорректно;
- ☛ **прием глюкокортикоидов** – тестирование на фоне приема данных препаратов (в любой форме) может вести к ложно-нормальным или пограничным уровням 17-ОНП. В таких ситуациях рекомендовано проведение генетического тестирования;
- ☛ **незначительное повышение 17-ОНП в стимулированной пробе** с синактеном может наблюдаться у женщин с гетерозиготным вариантом наличия мутаций. В данном

случае единственным диагностическим решением является проведение генетического тестирования.

В новом руководстве 2018 г. большое внимание уделено необходимости учитывать высокую распространенность гетерозиготного носительства: от 1:50 до 1:71 людей в общей популяции являются гетерозиготными носителями одной или нескольких мутаций CYP21A2. И хотя данные варианты наличия мутаций не рекомендовано лечить, но важно обязательно проводить генетическое консультирование для оценки возможных рисков появления классических форм ВДКН у потомства, т. к. теоретически женщина с неклассической формой ВДКН имеет риск классической формы у своего потомства приблизительно 1:250.

ИСКЛЮЧЕНИЕ СИНДРОМА КУШИНГА (ГИПЕРКОРТИЗОЛЕМИИ)

На первом этапе обследования женщины для исключения синдрома Кушинга (гиперкортизолемии), согласно руководству «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2008 г.) [9], необходимо определить уровень кортизола и ориентироваться на диагностические пороги вероятного синдрома Кушинга:

- ☛ в слюне (сбор материала в 23:00) – более 145 нг/дл (4 нмоль/л);
- ☛ в суточной моче – уровень выше верхнего предела референтных значений для соответствующей методики (согласно данным лаборатории);
- ☛ в крови (взятие материала в 8:00) – более 1,8 мг/дл (50 нмоль/л) после приема 1 мг дексаметазона накануне или в пробе, взятой в 24:00.

Для постановки диагноза вероятного синдрома Кушинга или его исключения необходимо оценить степень вероятности синдрома Кушинга у пациента и провести тестирование как минимум двумя из вышеперечисленных методов.

В зависимости от результатов данного этапа тестирования алгоритм дальнейшего обследования пациента следующий:

1. Не рекомендуется дальнейшее обследование при отрицательных результатах двух разных тестов. Исключение может быть сделано только для тех категорий пациентов, у которых предполагается редкая форма данной патологии – циклический синдром Кушинга.

2. При положительных в отношении синдрома Кушинга результатах двух тестов рекомендуется дообследование для определения причины заболевания при условии, что осуществлена оценка вероятности положительных результатов вследствие наличия состояний, ассоциированных с гиперкортизолизмом при отсутствии синдрома Кушинга:

- ☛ состояния, при которых есть некоторые клинические признаки синдрома Кушинга – беременность, депрессия и другие психические нарушения, алкогольная зависимость, ожирение, плохо контролируемый сахарный диабет;



состояния, при которых нет клинических признаков синдрома Кушинга – стресс (госпитализации, операции, боль), анорексия, интенсивные нагрузки, гипоталамическая аменорея.

3. Дальнейшее обследование рекомендовано для пациентов с подозрением на циклический синдром Кушинга или при наличии дискордантных результатов двух тестов (один положительный и один отрицательный результат в отношении синдрома Кушинга).

При направлении на определение уровня кортизола необходимо учитывать:

☛ **Суточную вариабельность кортизола в норме и при синдроме Кушинга.** Максимальный уровень кортизола в норме наблюдается в утренние часы с последующим снижением и минимальным значением в полночь. При синдроме Кушинга изменяется циркадность ритма – в полночь наблюдается максимальный уровень. Это определяет рекомендацию оценивать уровень кортизола в слюне или крови в 23:00–24:00. Оценка в суточной моче нивелирует данное изменение ритма секреции, оценивая уровень синтеза кортизола за сутки.

☛ **Вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей.**

☛ **Лекарственный анамнез.** Любые препараты с глюкокортикоидной активностью должны быть при клинической возможности отменены. Прием эстрогеносодержащих оральных контрацептивов дает ложноположительные результаты приблизительно у половины женщин за счет увеличения уровня кортизол-связывающего глобулина в кровотоке. Рекомендовано отменить их прием за 6 недель до тестирования, а в случае получения повышенных результатов на фоне приема препаратов провести повторное тестирование через 6 недель после их отмены.

☛ **Клиническое состояние пациента.** Гипоальбуминемия, наличие отеков (нефротического синдрома) может привести к ложноотрицательным результатам.

При интерпретации уровня кортизола необходимо учитывать:

☛ **референтные пределы** – указанные для здоровой популяции с учетом циркадности ритма «утро-вечер». Однако для постановки диагноза необходимо ориентироваться не на референтные пределы, а на диагностические пороги с учетом времени суток и типа биологического материала;

☛ **диагностические пороги** – в руководстве по диагностике синдрома Кушинга указаны диагностические пороги кортизола для соответствующего биологического материала с учетом времени суток, которого необходимо строго придерживаться;

☛ **лекарственный анамнез** – в первую очередь, прием эстрогеносодержащих препаратов;

☛ **вероятность наличия циклического синдрома Кушинга.** Исследования необходимо проводить 2 и более раз для выявления периода гиперкортизолемии, сменяющегося периодами нормализации уровня синтеза гормона.

ИСКЛЮЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ (СОМАТОТРОПИНОМЫ)

На начальном этапе обследования с целью исключения акромегалии, одним из первых клинических проявлений которой могут быть нарушения репродуктивного здоровья и поликистозные яичники, согласно руководству «Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 Update» Американской ассоциации клинических эндокринологов (2011 г.) [10] и «Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2014 г.) [11] необходимо определение уровня не соматотропного гормона, а:

☛ **Инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1)** – это тест первой линии скрининга, который наиболее корректно оценивает уровень продукции соматотропного гормона (СТГ) за сутки и обладает высокой диагностической чувствительностью, начиная с ранних стадий нарушений синтеза гормона роста, в связи с чем достаточно однократного определения. Повышенный уровень ИФР-1 (выше референтного предела лаборатории) свидетельствует о биохимической акромегалии.

☛ **СТГ** – не рекомендовано определять случайный уровень данного гормона в связи с высокой его суточной вариабельностью или (как возможный вариант) определять в течение 3 часов каждые 30 минут. При получении по крайней мере одного результата менее 1 нг/мл можно говорить о нормальной секреторной активности гипофиза.

☛ **СТГ в пероральном тесте нагрузки глюкозой 75 г** – золотой стандарт диагностики биохимической акромегалии. Уровень СТГ определяется в начале исследования, а затем каждые 30 минут (в общей сложности до 120 минут) после введения 75 г глюкозы. Неспособность подавить секрецию СТГ менее 1 нг/мл после введения глюкозы является диагностическим критерием акромегалии. Рассматривается рекомендация ввести в качестве порога отсечки уровень в 0,4 нг/мл, учитывая, что рядом исследований было показано наличие у 50% пациентов с акромегалией [12] уровня СТГ ниже 1 нг/мл при повышенном уровне ИФР-1. Вместе с тем диагноз акромегалии может быть исключен при СТГ менее 1 нг/мл на фоне нормального уровня ИФР-1. Важно помнить, что при сахарном диабете возможно получение ложно-нормального значения ИФР-1 при повышенном уровне гликемии.

При направлении на определение уровня ИФР-1 необходимо учитывать:

☛ **Отсутствие суточной вариабельности и высокую стабильность уровня.**

☛ **Вариабельность при определении на приборах и реагентах разных производителей.**

☛ **Лекарственный анамнез.** Прием эстрогеносодержащих оральных контрацептивов может вести к ложноотрицательным результатам (нормальному уровню ИФР-1 при наличии гиперсекреции СТГ), поэтому при клинической возможности следует отменить их прием до тестирования.

☛ **Клиническое состояние пациента.** К снижению уровня ИФР-1, т. е. к ложноотрицательным значениям, приводят



системные заболевания, катаболические состояния, печеночная или почечная недостаточность, недостаточное питание и сахарный диабет. У пациентов с плохо контролируемым диабетом нормальный уровень ИФР-1 должен оцениваться с большой осторожностью, есть необходимость повторной оценки после улучшения гликемического профиля. Повышение уровня (ложноположительные результаты) может наблюдаться при тиреотоксикозе.

При интерпретации уровня ИФР-1 необходимо учитывать:

- **референтные пределы** – для постановки диагноза биохимической акромегалии необходимо ориентироваться на повышение уровня выше верхнего предела лаборатории с учетом возраста и пола;
- **лекарственный анамнез;**
- **наличие заболеваний**, которые могут вести к ложноположительным и ложноотрицательным вариантам.

При интерпретации уровня СТГ необходимо учитывать:

- **референтные пределы** – для постановки диагноза биохимической акромегалии необходимо ориентироваться не на референтные значения, а на диагностические пороги;

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization.

Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th edition (2015). Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf, last accessed Oct 30, 2018.

2. 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* 98.12 (2013): 4565–92.

3. Conway, G., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., et al.

“The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology.” *Eur J Endocrinol* 171.4 (2014): P1–29.

4. Teede, H.J., Misso, M.L., Costello, M.F., et al.

“International PCOS Network Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome.” *Clin Endocrinol (Oxf)* 89.3 (2018): 251–68.

5. Lazarus, J., Brown, R.S., Daumerie, C., et al.

“European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children.” *Eur Thyroid J* 3.2 (2014): 76–94.

6. Alexander, E.K., Pearce, E.N., Brent, G.A., et al.

“Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum.” *Thyroid* 27.3 (2017): 315–89.

7. Melmed, S., Casanueva, F.F., Hoffman, A.R., et al.

“Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.” *J Clin Endocrinol Metab* 96.2 (2011): 273–88.

8. Speiser, P.W., et al.

“Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.” *J Clin Endocrinol Metab* 103.11 (2018): 1–46.

9. Nieman, L.K., et al.

“The diagnosis of Cushing’s syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.” *J Clin Endocrinol Metab* 93.5 (2008): 1526–40.

10. Katznelson, L., Atkinson, J., Cook, D., et al.

“American Association of clinical endocrinologists. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 Update.” *Endocr Pract* 17 Suppl. 4 (2011).

11. Katznelson, L., Laws, E.R. Jr, Melmed, S., et al.

“Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.” *J Clin Endocrinol Metab* 99.11 (2014): 3933–51.

12. Dimaraki, E.V., Jaffe, C.A., DeMott-Friberg, R., et al.

“Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up.” *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002): 3537–42. □



СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 22 тисяч
лікарів в Україні



91 медична
лабораторія
у 10 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

044 20 500 20, 0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів

Call-центр для лікарів: 044 467 52 70, doctor@synevo.ua



synevo.ua



[synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)



[synevo_ukraine](https://www.instagram.com/synevo_ukraine)



[SYNEVOUkraine](https://www.youtube.com/SYNEVOUkraine)



КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ: ОПТИМАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ОБСЛЕДОВАНИЯ

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

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – эффективные препараты контрацепции и лечения репродуктивных нарушений при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Рекомендация использования КОК согласно руководству ВОЗ «Медицинские критерии приемлемости использования контрацептивов» (5-е издание, 2015 г.) должна начинаться с оценки наличия факторов риска, которые помогут выделить группу женщин с высокими рисками развития осложнений в результате приема данных препаратов. Это оценка рисков развития тромбоза (венозного и артериального) на основании анамнеза, данных генетического тестирования, учет возраста, факта курения, медикаментозного статуса, наличия целого ряда заболеваний и других факторов риска: гипертензии, мигрени с аурой, ожирения, сахарного диабета с сосудистыми осложнениями, тяжелых заболеваний печени, крови, системной красной волчанки, послеродового статуса. На основании этих данных все женщины, в отношении которых рассматривается назначение КОК, будут ранжированы на четыре группы приемлемости приема данных препаратов. Это позволит определить, для каких женщин данный метод контрацепции будет абсолютно приемлем (1 категория), а для кого он является неприемлемым и необходимо рекомендовать другие методы контрацепции (4 категория).

Для выбора данных препаратов в качестве терапии первой линии репродуктивных нарушений при СПКЯ требуется оценка не только наличия вышеперечисленных факторов риска развития осложнений, но и проведения дифференциальной диагностики основных заболеваний, которые имеют сходную клиническую картину, однако требуют специфического лечения. Это патология щитовидной железы, гиперпролактинемия, врожденная дисфункция коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы), синдром Кушинга, акромегалия и целый ряд других, более редких заболеваний. Для скрининга и диагностики данных заболеваний используются в первую очередь лабораторные методы. На основании руководств профильных мировых организаций Европы и Америки изложены алгоритмы лабораторной диагностики основных эндокринопатий. Особое внимание уделено факторам влияния на уровни гормонов, правилам взятия анализа и интерпретации полученных результатов.

Ключевые слова: КОК, СПКЯ, щитовидная железа, гиперпролактинемия, ВДКН, синдром Кушинга, акромегалия.

КОМБІНОВАНІ ОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ: ОПТИМАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ОБСТЕЖЕННЯ

О.В. Рыкова, керівник клінічного напряму лабораторної діагностики медичної лабораторії «Синэво»

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) – ефективні препарати контрацепції й лікування репродуктивних порушень при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ). Рекомендація використання КОК згідно з керівництвом ВОЗ «Медичні критерії прийнятності використання контрацептивів» (5-е видання, 2015 р.) повинна починатися з оцінки наявності факторів ризику, які допоможуть виділити групу жінок з високими ризиками розвитку ускладнень в результаті прийому даних препаратів. Це оцінка ризиків розвитку тромбозу (венозного й артеріального) на підставі анамнезу, даних генетичного тестування, врахування віку, факту куріння, медикаментозного статусу, наявності цілого ряду захворювань та інших чинників ризику: гіпертензії, мігрені з аурую, ожиріння, цукрового діабету із судинними ускладненнями, важких захворювань печінки, крові, системного червоного вовчачка, післяпологового статусу. На підставі цих даних всі жінки, стосовно яких розглядається призначення КОК, будуть ранжовані на чотири групи прийнятності прийому даних препаратів. Це дозволить визначити, для яких жінок даний метод контрацепції буде абсолютно прийнятним (1 категорія), а для кого він є неприйнятним і необхідно рекомендувати інші методи контрацепції (4 категорія).

Для вибору даних препаратів в якості терапії першої лінії репродуктивних порушень при СПКЯ потрібна оцінка не тільки наявності перерахованих вище факторів ризику розвитку ускладнень, але й проведення диференційної діагностики основних захворювань, які мають подібну клінічну картину, однак вимагають специфічного лікування. Це патологія щитоподібної залози, гіперпролактинемія, вроджена дисфункція кори наднирників (дефіцит 21-гидроксилази), синдром Кушинга, акромегалия та ціла низка інших, більш рідкісних захворювань. Для скринінгу і діагностики даних захворювань використовуються, в першу чергу, лабораторні методи. На підставі керівництв профільних світових організацій Європи і Америки викладені алгоритми лабораторної діагностики основних ендокринопатій. Особливу увагу приділено факторам впливу на рівні гормонів, правилам взяття аналізу та інтерпретації отриманих результатів.

Ключові слова: КОК, СПКЯ, щитоподібна залоза, гіперпролактинемія, ВДКН, синдром Кушинга, акромегалия.

COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES: OPTIMAL SURVEY COMPLEX

O.V. Rykova, Head of Clinical Direction, Laboratory Diagnostics, Synevo Medical Laboratory

Combined oral contraceptives (COCs) are effective drugs for contraception and the treatment of reproductive disorders in polycystic ovary syndrome (PCOS). The recommendation of using COCs according to the WHO guidelines "Medical eligibility criteria for using contraceptives" (5th edition, 2015) should begin with an assessment of the presence of risk factors that will help identify the group of women with high risks of complications from taking these drugs. This is an assessment of the risks of thrombosis (venous and arterial) based on history, genetic testing data, age, smoking, medical status, the presence of several diseases and other risk factors: hypertension, migraine with aura, obesity, diabetes mellitus with vascular complications, severe diseases of the liver, blood, systemic lupus erythematosus, postpartum status. Based on these data, all women who are considered to be prescribing COC will be ranked into four eligibility groups. This will determine for which women this method of contraception will be absolutely acceptable (category 1), and for whom it is unacceptable and other methods of contraception should be recommended (category 4).

To select these drugs as first-line treatment of reproductive disorders in PCOS, it is necessary to evaluate not only the presence of the above risk factors for the development of complications, but also to carry out a differential diagnosis of the main diseases that have a similar clinical picture, however, require specific treatment. This is a pathology of the thyroid gland, hyperprolactinemia, CAH (21 hydroxylase deficiency), Cushing's syndrome, acromegaly and a number of other, more rare diseases. Laboratory methods are used to screen and diagnose these diseases. Based on the guidelines of the specialized world organizations in Europe and America, algorithms for laboratory diagnosis of the main endocrinopathies are described. Particular attention is paid to factors influencing hormone levels, the rules for taking analysis and interpretation of the results.

Keywords: COC, PCOS, thyroid gland, hyperprolactinemia, CAH, Cushing's syndrome, acromegaly.