

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Л.А. Суплотова¹, Е.Б. Храмова¹, Н.Ю. Южакова¹, С.Н. Суплотов¹,
О.Б. Старкова¹, И.И. Кукарская²

¹ ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Росздрава»
(ректор — д.м.н., проф. Э.А. Кашуба)

² ГЛПУ ТО «Перинатальный центр» (гл. врач — д.м.н. Е.В. Кашуба)

В условиях снижения рождаемости, ухудшения показателей соматического и репродуктивного здоровья населения на первый план выходят вопросы диагностики, профилактики и коррекции состояний, ведущих к развитию угрозы невынашивания беременности. Среди гормональных изменений, создающих препятствия к вынашиванию беременности, важное место занимает гиперандрогения — патологическое состояние, обусловленное изменением секреции и метаболизма андрогенов в организме.

Избыток андрогенов, образующихся в организме женщины в результате синтеза в яичниках и надпочечниках и метаболизма в периферических тканях, во время гестации создает риск прерывания беременности на ранних сроках, в последующем приводит к развитию истмико-цервикальной недостаточности и хронической маточно-плацентарной недостаточности [1]. Своевременная диагностика и патогенетически обоснованная коррекция гиперандрогении направлены на снижение репродуктивных потерь.

Одной из причин избыточной продукции андрогенов надпочечникового генеза у женщин является неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВКДН) вследствие генетически обусловленного дефицита фермента 21-гидроксилазы, распространенность которой в популяции достигает 4%. Биохимическая диагностика заболевания осуществляется посредством определения содержания 17-гидроксипрогестерона (17-ОП) как патогенетического маркера дефицита 21-гидроксилазы и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) как основного андрогена, вырабатываемого надпочечниками [2]. Диагностика врожденной ферментопатии у беременных представляет определенные трудности, обусловленные, прежде всего, изменениями метаболизма стероидов в связи с формированием фетоплацентарного комплекса и высокой активности стероидогенеза у плода. Нормативные уровни 17-ОП и ДГЭА-

С, разработанные и предложенные производителями тест-систем, не учитывают особенности секреции гормонов, возникающие во время беременности, что может послужить источником ошибок на постаналитическом этапе. Кроме того, отсутствие референтных интервалов уровня общего тестостерона и транспортного белка — глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), не позволяет определиться с преимущественным источником избыточного синтеза андрогенов.

Цель исследования: разработать референтные интервалы метаболитов синтеза стероидов для оптимизации диагностики различных вариантов гиперандрогении в период гестации.

Материалы и методы

С 2002 г. в Тюмени с целью исключения гиперандрогении надпочечникового генеза у беременных с отягощенным репродуктивным анамнезом (нарушения менструального цикла, бесплодие, невынашивание предыдущих беременностей) и вирильным симптомокомплексом при объективном осмотре определяют уровень основного надпочечникового андрогена — ДГЭА-С. В случаях повышенного содержания последнего и наличия угрозы прерывания беременности для диагностики неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы определяют концентрацию 17-ОП. Концентрацию стероидов в сыворотке крови определяют методом иммуноферментного анализа с применением набора «17a-OH Progesteron ELISA» DRG Diagnostics GmbH (Германия) и набора «СтероидИФА-ДГЭА-сульфат» ЗАО «Алкор Био» (Санкт-Петербург, Россия). Интерпретацию лабораторных показателей осуществляют с учетом нормативных величин, предлагаемых производителями тест-систем: ДГЭА-С (0,2—1,2 мкг/мл) для всего периода гестации, 17-ОП (2,0—12,0 нг/мл) — для III триместра.

За период 2002—2004 гг. уровень ДГЭА-С определен у 3869 из 11 260 беременных, уровень



17-ОП — у 445 беременных из группы риска. Средний возраст обследованных беременных составил $26,2 \pm 5$ лет. Русские женщины составляют абсолютное большинство в группе — 3160 (82,1%).

С целью оптимизации программы селективного скринингового обследования беременных в целях выявления неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы для определения референтных интервалов ДГЭА-С и 17-ОП в I—III триместре гестации одновременно обследованы 234 женщины с физиологической беременностью в различные сроки гестации — от 5 до 36 нед. Отбор для исследования проводили методом случайной выборки из 880 женщин, состоящих на учете в женских консультациях Тюмени. Критериями исключения явились отягощенный репродуктивный анамнез (нарушение менструального цикла, бесплодие, невынашивание предыдущей беременности), угроза прерывания настоящей беременности, выявление клинических симптомов гиперандрогении, прием гормональных лекарственных препаратов и соматическая патология. Определение уровня тестостерона и ГСПС проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «СтероидИФА-Тестостерон» и «СтероидИФА-ССГ» ЗАО «Алкор Био» (Санкт-Петербург, Россия).

Протокол исследований с участием добровольцев соответствовал Хельсинской декларации (1975) и ее пересмотренному варианту (1983).

Клиническое обоснование разработанных референтных интервалов уровней 17-ОП и ДГЭА-С для I триместра беременности проведено при ретроспективном анализе течения беременности у 400 женщин, отобранных по методу случайных чисел из группы беременных, прошедших скрининговое обследование для выявления неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы. Средний возраст женщин составил $26,9 \pm 4,7$ года, по национальному составу группа представлена в основном русскими (89,6%). В 92,3% случаев женщины были поставлены на учет в женской консультации в I триместре беременности (до 12 нед). Все 400 женщин доносили беременность и были родоразрешены без летальных исходов как среди матерей, так и детей.

Результаты исследования обработаны на ПК Pentium III с применением пакета программ Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программ статистического анализа Microsoft Excel, версия 7.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

По результатам скрининга повышенное со-

держание ДГЭА-С в сыворотке крови было зафиксировано у 2792 беременных, что составило 72% от всех обследованных или 25% от всей популяции беременных.

При проведении процентильного анализа установлено, что не только 95-й процентиль, но и медиана уровня ДГЭА-С превышает верхнюю границу референтного интервала для беременных в течение всего периода гестации. Кроме того, концентрация андрогена во время беременности достоверно меняется и имеет четкую тенденцию к снижению в III триместре (табл. 1). Описанные изменения концентрации адреналового андрогена в период гестации подтверждены статистически значимой обратной корреляции между уровнем ДГЭА-С и сроком беременности ($n=5\ 678$; $r=-0,3$; $p=0,000$).

При проведении корреляционного анализа была установлена статистически значимая обратная взаимосвязь между уровнем ДГЭА-С и возрастом беременной ($r=-0,15$; $p<0,05$). Широкий возрастной диапазон в исследуемой популяции беременных — от 16 до 45 лет — позволил оценить изменения концентрации гормона в различных по возрасту группах, сформированных с интервалом 5 лет. Максимальные уровни гормона во всех триместрах беременности наблюдаются в возрасте 20—24 лет (медиана и квартильные размахи составляют 2,28 [2,19; 2,36], 1,75 [1,70; 1,81] и 1,50 [1,40; 1,59] мкг/мл для I, II и III триместров соответственно). В группе женщин в возрасте 30—34 лет отмечено снижение концентрации уровня ДГЭА-С ($p<0,05$) с сохранением тенденции к уменьшению в последующих возрастных группах, что следует учитывать на этапе клинической интерпретации показателей гормонального обмена.

Превышение верхней границы референтного интервала уровня 17-ОП для беременных наблюдалось у 47 женщин, что составило 10,5% от всех обследованных для обследования для определения концентрации 17-ОП. Возрастных различий концентрации 17-ОП у беременных не получено ($p=0,64$).

При анализе уровней 17-ОП у беременных группы риска развития врожденной ферментопатии установлено, что в течение всего периода гестации медиана уровня 17-ОП располагается в пределах существующих нормативных показателей, определенных для III триместра беременности (2—12 нг/мл), а 95-й процентиль лишь незначительно превышает предлагаемый норматив (табл. 2).

Таким образом, высокие уровни ДГЭА-С у беременных определяются в 7 раз чаще, чем высокие уровни 17-ОП. Вне гестации дефицит 21-гидроксилазы определяет высокие концентрации 17-ОП и, как следствие, повышение уровня адреналового андрогена — ДГЭА-С, синтез

Таблица 1. Результаты процентильного анализа уровней ДГЭА-С по триместрам беременности

Показатель	Уровень ДГЭА-С, мкг/мл		
	I триместр	II триместр	III триместр
Число беременных, n	2222	2648	808
5-й百分иль	0,64	0,5	0,48
25-й百分иль	1,3	0,99	0,89
50-й百分иль	1,96	1,58	1,3
75-й百分иль	2,44	2,1	1,8
95-й百分иль	4,3	3,2	2,5
Критерий Крускала Уоллиса	H = (2; n=5678) = 382,8836; p=0,000		

Таблица 2. Результаты процентильного анализа уровней 17-ОП по триместрам беременности

Показатель	Уровень 17-ОП, нг/мл		
	I триместр	II триместр	III триместр
Число беременных, n	252	186	37
5-й百分иль	1,83	2,1	2,6
25-й百分иль	2,8	3,12	5,51
50-й百分иль	4,94	4,65	6,89
75-й百分иль	6,75	6,29	10,6
95-й百分иль	15,3	14,5	17,5
Критерий Крускала Уоллиса	H = (2; n=475) = 16,22051, p=0,0003		

Таблица 3. Референтные интервалы ДГЭА-С и 17-ОП для женщин в период беременности

Показатель	I триместр			II триместр			III триместр		
	до 30 лет	старше 30 лет		до 30 лет	старше 30 лет		до 30 лет	старше 30 лет	
ДГЭА-С, мкг/мл;									
17-ОП, нг/мл									

которого не зависит от активности данного фермента. При проведении корреляционного анализа между изменениями концентрации ДГЭА-С и 17-ОП у всех обследованных в рамках скринингового обследования беременных не было установлено статистически значимой взаимосвязи: в I триместре $r=0,07$ при $p=0,27$; во

II триместре $r=0,13$ при $p=0,07$; в III триместре $r=0,3$ при $p=0,06$.

Отсутствие разработанных нормативов для уровней ДГЭА-С и 17-ОП с учетом особенностей их метаболизма в период гестации способствует гипердиагностике неклассической формы врожденной ферментопатии в период гестации



и, как следствие, необоснованному назначению супрессивной глюкокортикоидной терапии.

На основании выявленных закономерностей разработаны референтные интервалы уровней ДГЭА-С и 17-ОП для периода гестации (табл. 3). С учетом предлагаемых референтных интервалов число беременных с повышенным содержанием ДГЭА-С в крови составило 5,5% от общей популяции беременных; число женщин с высокими уровнями 17-ОП составило 1,2% от общего числа беременных, что согласуется с данными о распространенности неклассических форм ВДКН в популяции [1, 3].

Статистический подход к определению референтных интервалов может давать нечеткие или ошибочные результаты: значения, находящиеся за определенным статистическим пределом, не всегда соответствуют патологическому состоянию и, наоборот; в некоторых тестах риск развития заболевания коррелирует с показателями многих лабораторных тестов по всему диапазону их возможных значений. В связи с этим проведена дополнительная оценка полученных референтных значений с использованием эпидемиологического подхода, оценивающего изменение фактора риска развития заболевания при высоких уровнях ДГЭА-С и 17-ОП [4].

Отношение шансов подтверждает статистически значимые равные возможности возникновения андрогензависимых осложнений как в возрастной группе женщин моложе 30 лет с уровнем ДГЭА-С менее 1,2 и менее 3,2 мкг/мл, так и в возрастной группе старше 30 лет — менее 1,2 и менее 2,5 мкг/мл. Превышение границ референтных интервалов — более 3,2 и 2,5 мкг/мл — в соответствующих группах также статистически значимо не увеличивает шансы развития андрогензависимых осложнений гестационного периода. Таким образом, уровень ДГЭА-С в период беременности, рассматриваемый изолированно от других маркеров гиперандрогении, не является прогностическим фактором андрогензависимой патологии. Увеличение шансов угрозы прерывания беременности и развития истмико-цервикальной недостаточности ассоциировано с повышенными уровнями 17-ОП в I триместре (табл. 4). Сочетанное повышение уровней 17-ОП и ДГЭА-С увеличивает вероятность угрозы прерывания беременности в 10 раз, истмико-цервикальной недостаточности — в 15 раз ($p < 0,05$). Увеличение концентрации 17-ОП, ассоциированное с нормальными уровнями ДГЭА-С, не повышает шансы развития осложнений беременности ($p > 0,05$). Вероятно, повышение уровней 17-ОП и ДГЭА-С во время гестации в большей степени свидетельствуют не о наличии заболевания, а о физиологических изменениях стероидогенеза в этот период.

Для дифференциальной диагностики ова-

риальной, смешанной и транспортной форм гиперандрогении у беременных определена динамика секреции общего тестостерона, рассматриваемого как андроген преимущественно овариального генеза и ГСПС с расчетом индекса свободного тестостерона в период гестации.

Уровень общего тестостерона в течение физиологической беременности возрастает в несколько раз и составляет от 2,1 до 16,2 нмоль/л (при нормальных уровнях у женщин вне гестации от 0,5 до 4,3 нмоль/л). Содержание общего тестостерона в период беременности коррелирует со сроком гестации ($r = 0,651$; $p < 0,001$).

Значительное увеличение уровня общего тестостерона в сыворотке крови в период беременности обусловлено повышенным синтезом транспортного белка ГСПС в печени. Содержание ГСПС в сыворотке крови у обследованных беременных составило от 61 до 1366 нмоль/л против референтных интервалов для женщин вне гестации от 14,1 до 129 нмоль/л.

Вполне обоснованна слабоположительная корреляция между уровнями общего тестостерона и ГСПС ($n = 116$; $r = 0,255$; $p = 0,005$). В период гестации в основе повышения уровня общего тестостерона в крови лежит накопительный механизм за счет увеличения продолжительности циркуляции связанных с транспортным белком форм, в то время как клинические эффекты гиперандрогении реализуются за счет несвязанной формы. Следовательно, уровень общего тестостерона не может рассматриваться в качестве биохимического критерия овариальной гиперандрогении в течение беременности.

Учитывая постоянство уровня биологически активного тестостерона в период беременности, для интерпретации результатов определения маркеров овариальной, смешанной и транспортной форм гиперандрогении достаточно использовать референтные интервалы уровней тестостерона, ГСПС и индекса свободного тестостерона, разработанные для периода беременности без учета сроков гестации (табл. 5).

Комплексный подход к лабораторной диагностике гиперандрогении позволит специалистам определять подходы к коррекции данного состояния в зависимости от преимущественного источника синтеза андрогенов.

Вывод

Для дифференциальной диагностики различных форм гиперандрогении в период гестации гормональное обследование должно проводиться с учетом особенностей стероидогенеза в организме беременной и включать в себя определение уровней ДГЭА-С, 17-ОП, общего тестостерона, ГСПС с расчетом индекса свободного тестостерона.

Таблица 4. Отношение шансов развития андрогензависимых осложнений гестационного периода в зависимости от уровней 17-ОП и ДГЭА-С

Прогностический фактор осложнений беременности	Коэффициент регрессии	χ^2	p	Отношение шансов [95% ДИ]
Угроза прерывания беременности				
17-ОП более 5,91 нг/мл ДГЭА-С более 3,21 мкг/мл	3,29	8,1	0,004	10,5 [1,3—85,7]
17-ОП более 5,91 нг/мл ДГЭА-С до 3,2 мкг/мл	0,99	3,7	0,054	2,4 [1,0—5,7]
Истмико-цервикальная недостаточность				
17-ОП более 5,91 нг/мл ДГЭА-С более 3,21 мкг/мл	2,06	12,4	0,0004	15,7 [3,3—80,1]
17-ОП более 5,91 нг/мл ДГЭА-С до 3,2 мкг/мл	0,48	0,3	0,571	1,6 [0,3—8,5]
Хроническая маточно-плацентарная недостаточность				
17-ОП более 5,91 нг/мл ДГЭА-С более 3,21 мкг/мл	1,62	0,01	0,908	0,9 [0,1—8,7]
17-ОП более 5,91 нг/мл ДГЭА-С до 3,2 мкг/мл	1,74	1,7	0,198	0,4; [0,04—3,5]

Таблица 5. Референтные интервалы маркеров овариальной гиперандрогении в период беременности

Показатель	Me	95% ДИ
Тестостерон, нмоль/л (n=231)	5.1	2,3—10,9
ГСПС, нмоль/л (n=130)	536	93—1140
Индекс свободного тестостерона (n=130)	0.92	0,33—3,44

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. М: Медицина 2002; 752.
2. Гончаров Н.П. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. М 2002; 180.
3. Калинин Н.Ю. Клиническая, гормональная и молекулярная

характеристики различных форм врожденной дисфункции коры надпочечников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2005; 22.

4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М: МедиаСфера 2003; 312.

Поступила 19.11.2007