

Синдром полікістозних яєчників: визначення та діагностика

UpToDate, 2020

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найпоширенішою причиною безпліддя у жінок, часто виявляється у підлітковому віці і характеризується насамперед овуляторною дисфункцією та гіперандрогенією. Синдром гетерогенний клінічно та біохімічно. Він охоплює спектр різних клінічних ознак:

- Шкірні ознаки гіперандрогенії (наприклад, гірсутизм, акне середньої тяжкості)
- Порушення менструального циклу (наприклад, оліго- або аменорея, або нерегулярні кровотечі)
- Полікістоз яєчників (вражені один або обидва яєчники)
- Ожиріння та інсулінорезистентність

Через таку клінічну неоднорідність у більшості випадків не будуть присутні всі ознаки, тому діагностувати СПКЯ іноді складно. Діагноз СПКЯ впродовж життя сприяє підвищеному ризику виникнення метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу та, можливо, серцево-судинних захворювань та карциноми ендометрію. СПКЯ слід розглядати у будь-якої дівчинки-підлітка, яка має головні скарги на гірсутизм, резистентні до лікування акне, порушення менструального циклу або ожиріння.

Причина виникнення СПКЯ невідома. Численні дані свідчать про те, що він виникає як результат поєднання як спадкових, так і неспадкових внутрішньоутробних та позаутробних факторів. Функціональний гіперандрогенізм яєчників, як правило, є основним джерелом надлишку андрогенів і може пояснювати основні особливості синдрому (гірсутизм, ановуляція та полікістоз яєчників). Ця дисфункція яєчників є унікальною: вона схожа на внутрішню та характеризується аномальним стероїдогенезом яєчників та фолікулогенезом, які клінічно проявляються надлишком андрогенів та ановуляцією. Важливо розуміти, що СПКЯ - це синдром, а не хвороба, причини якого можуть бути різними.

ВИЗНАЧЕННЯ ТА ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Дорослі. За останні 25 років для дорослих були розроблені міжнародно прийняті критерії діагностики на основі різних поєднань гіперандрогенії невідомої етіології, ановуляції та полікістозу яєчників, які охоплені критеріями консенсусу в Роттердамі. Ці критерії генерують чотири фенотипи, у порядку зменшення клінічної тяжкості (вираженість гіперандрогенії, резистентності до інсуліну, ожиріння та надлишку лютеїнізуючого гормону (ЛГ), що відповідає зменшенню специфічності більш м'яких фенотипів.

Підлітки. Діагностичні критерії СПКЯ у дорослих були сумнівними у відношенні до підлітків з кількох причин. По-перше, ановуляторні цикли та пов'язані з ними порушення менструального циклу присутні часто у цілком здорових підлітків. По-друге, загальні ознаки гіперандрогенії у дорослих є менш достовірними у відношенні до підлітків, оскільки гірсутизм перебуває у фазі розвитку та акне є звичними. По-третє, вимірювання концентрації тестостерону у підлітків є проблематичним, оскільки концентрація у сироватці крові збільшується протягом ановуляторних циклів, норми рівня андрогенів у дівчаток-підлітків є недостатньо надійними, і ступінь, в якому підлітковий гіперандрогенізм прогнозує гіперандрогенію дорослого, неясний. По-четверте, морфологія полікістозних яєчників за стандартами дорослих є звичайним явищем у нормальних підлітків.

Ось чому діагностичні критерії СПКЯ у підлітків складаються з інших нез'ясовано стійких гіперандрогенних оліго-ановуляторних порушень менструального циклу, які засновані на відповідних віку та стадії стандартах. Ці критерії були розроблені у 2015 році на раді конференції, скликаній Педіатричним Ендокринним Товариством, з представниками міжнародної дитячої, дорослої та репродуктивної ендокринології; підліткової медицини; та товариства підліткової гінекології. Визначення консенсусу було прийнято широким міжнародним ендокринологічним об'єднанням у 2017 році та більш широким міжнародним об'єднанням зацікавлених сторін у 2018 році і загалом воно узгоджується з клінічними настановами Ендокринного Товариства 2013 року та думкою Американського Коледжу

Акушерства та Гінекології 2019 року. Відносно існування фенотипу СПКЯ, при якому ожиріння супроводжується властивою гіперандрогенією яєчників за відсутності гірсутизму або акне та ановуляторних симптомів, ще залишається невизначеним.

КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ

Основною скаргою у дівчат-підлітків із СПКЯ може бути гірсутизм, стійкий до лікування вугровий висип, порушення менструального циклу, чорний акантоз та/або ожиріння. СПКЯ у підлітків зазвичай запідозрюється через симптоми гіперандрогенної ановуляції, але лише третина випадків звертається по медичну допомогу через гірсутизм або асоційований з ожирінням чорний акантоз до того, як менструальні порушення стають явними. Хоча ожиріння та резистентність до інсуліну зазвичай пов'язані з синдромом, вони не є важливими для діагностики; крім того, приблизно половина пацієнтів не мають ожиріння.

Ненормальний менструальний цикл може не турбувати пацієнта. Деякі пацієнти мають запальне акне патологічного ступеню замість гірсутизму, хоча шкірні симптоми гіперандрогенії не є обов'язковими або першочергово значущими для пацієнта. Тлумачення їх присутності є критично важливим для діагностики у підлітків.

Шкірні прояви гіперандрогенії

Гірсутизм - клінічно визначається як надлишковий ріст волосся у жінок за чоловічим типом. Його зазвичай класифікують за системою Ферріман-Голвей, яка кількісно визначає ступінь росту волосся в найбільш чутливих до андрогенів ділянках. Його ріст спостерігається протягом усього пубертату та досягає зрілості через два роки після менархе, приблизно у віці 15 років, ґрунтуючись на незначних нормативних даних. Гірсутизм визначається при оцінці 8 або більше у загальному дорослому жіночому населенні США. Нормальний показник варіює в залежності від етнічної приналежності: в азіатських популяціях *наприклад, у китайців) гірсутизмом вважається оцінка ≥ 2 до 3, а в середземноморському населенні – ≥ 9 до 10. Локалізовані ділянки надмірного росту волосся ("вогнищевий гірсутизм") з нормальною оцінкою - звичайна косметична скарґа.

Не завжди "важливий для пацієнта гірсутизм" є патологічним. Локалізований надмірний ріст волосся ("вогнищевий гірсутизм") з нормальною оцінкою є звичайною косметичною скаргою ("навіть одне волосся кидає тінь").

Гірсутизм також слід відрізнити від гіпертрихозу - генералізованого надлишкового росту пушкового волосся, який іноді виникає спадково, або у пацієнтів, які приймають глюкокортикоїди, фенітоїн, діазоксид або циклоспорин. Гіпертрихоз поширюється за нестатевим патерном (наприклад, генералізоване поширення або більш виражений розподіл на лобі або плечах) і не викликається надлишком андрогену, хоча може посилюватися у цьому разі.

Гірсутизм - це варіативно виражений прояв гіперандрогенії. Приблизно у половини жінок з гіперандрогенією спостерігається гірсутизм або альтернативна реакція відповіді пилосебаційного комплексу на андрогени (іноді її називають "еквівалентом гірсутизму"), включаючи акне. У іншій половині жінок з гіперандрогенією гірсутизм не розвивається, мабуть тому, що їх пилосебаційний комплекс відносно нечутливий до андрогенів.

І навпаки, гірсутизм може виникати без підвищеного циркуляційного рівня андрогенів або порушень менструального циклу; це визначається як "ідіопатичний гірсутизм" у довідниках з гірсутизму дорослих. Ідіопатичний гірсутизм припадає приблизно на половину випадків легкого гірсутизму (бал Феррімана-Галлвея 8–15) та 1/6 випадків помірного або важкого гірсутизму (бал >15). За цими людьми слід клінічно спостерігати. Якщо розвивається гірсутизм, прогресування акне або порушення менструального циклу, пацієнта слід обстежити на наявність гіперандрогенії. Якщо безпліддя стає проблемою у дорослому віці, пацієнт може бути додатково обстежений щодо ймовірного овуляційного СПКЯ за допомогою ультрасонографії з метою дослідження на наявність полікістозних яєчників.

Оскільки половина випадків легкого гірсутизму обумовлена ідіопатичним гірсутизмом, відповідно до рекомендацій СПКЯ у підлітків, вважається, що лише помірний та важкий гірсутизм є клінічним свідченням гіперандрогенії, а також це є менш

достовірним свідченням гіперандрогенії, ніж стійке підвищення рівня тестостерону.

Акне. Надмірно виражені вугрі (*acne vulgaris*) - важливий, але варіативно виражений, шкірний прояв гіперандрогенії у підлітків. Тяжкість акне можна оцінити на основі кількості уражень. Хоча комедони є поширеним явищем у дівчаток-підлітків, наявність помірних (>10 лицевих уражень) або сильних запальних акне протягом періоду перименархе свідчить про гіперандрогенію. Таким пацієнтам часто призначають гормональну терапію проти акне, яка маскує гіперандрогенію. У групі молодих жінок з акне середнього ступеню без гірсутизму у 25% спостерігався підвищений рівень вільного тестостерону. Таким чином, існує консенсус про те, що акне від середнього до важкого ступеню, яке персистує та погано реагує на місцеве або пероральне лікування антибіотиками, є показанням до обстеження на гіперандрогенію.

Інше. Облисіння - незвичний прояв гіперандрогенемії у підлітків. Воно може відбуватись за чоловічим (уражається передньо-темпорально-потилична ділянка шкіри голови), або за жіночим (як правило, проявляється рано, поширюючись по середній лінії за типом «новорічної ялинки») патерном. Альтернативні шкірні прояви гіперандрогенії ("еквіваленти гірсутизму"), такі як гірсутизм та акне, також виражені незначно. Вони включають себорею, гіпергідроз та гнійний гідраденіт. Гнійний гідраденіт характеризується болючими запальними вузликами в інтертригінозних ділянках, переважно в пахвових ямках.

Явна вірилізація (наприклад, швидке виникнення або прогресування гірсутизму, скроневе облисіння, збільшення м'язової маси, погрубішання голосу та початок кліторомегалії) є незвичною для СПКЯ, тому потрібно запідозрити іншу причину гіперандрогенії.

Знахідки в яєчниках

Ановуляція. У підлітків різниця між аномальною та фізіологічною ановуляцією часто різна, оскільки пацієнти, сім'ї та лікарі часто не впевнені у діапазоні норми варіацій менструального циклу. Нормальний менструальний цикл у підлітків незначно відрізняється від такого у репродуктивного віці. Цикли коротші 19 днів або довші 90 днів

є ненормальними на будь-якому етапі; 75% менструальних циклів коливаються від 21 до 45 днів протягом першого року постменархе (гінекологічного), а 95% дівчат досягають менструального циклу дорослих, що складає від 21 до 38 днів, до свого четвертого гінекологічного року.

Фізіологічна ановуляція підлітків представляє парадокс: Частка циклів, що виникають через рівні проміжки часу, істотно більша, ніж частка зрілих овуляторних циклів. Більшість "ановуляцій у підлітків" протікає безсимптомно, більшість менструальних кровотеч виникають з циклічними інтервалами від 21 до 45 днів, навіть у перший рік після менархе. Цей парадокс виникає через те, що незріла циклічна функція яєчників є звичною протягом цього періоду. Більшість регулярних менструальних циклів підлітків, які не є овуляторними за критеріями дорослих, мають сечостатеві гормональні ознаки циклічної, але незрілої фолікулярної функції, що призводить до різного ступеня лютеїнової недостатності через різний ступінь ослабленої овуляції. Гормональні зміни в сироватці крові під час таких менструальних циклів у звичайних підлітків показують, що відбувається істотний, але незрілий циклічний фолікулярний розвиток і що утворення жовтого тіла є недостатнім для вироблення рівня прогестерону в сироватці крові, достатнього для підтримки імплантації та вагітності.

Наступні порушення менструального циклу свідчать про аномальну ступінь ановуляції у підлітків.

- Первинна аменорея - визначається як відсутність менархе до 15-річного віку (або до 15-річного кісткового віку, якщо настання статевої зрілості було раннім) або більше ніж через три роки після початку розвитку молочної залози.
- Вторинна аменорея - визначається як >90 днів без менструації після попередньої менструації.
- Олігоменорея - протягом перших п'яти років після менархе олігоменорея визначається як:
 - Постменархеальний рік 1: менше чотирьох циклів у році (середня тривалість циклу >90 днів між менструальними циклами).
 - Постменархеальний рік 2: менше ніж шість циклів у році (середня тривалість циклу >60 днів).

- Постменархеальний рік 3: менше восьми циклів на рік, тобто відсутність більше чотирьох циклів на рік (середня тривалість циклу >45 днів).
- Постменархеальний рік 4: менше дев'яти циклів на рік, тобто відсутність більше трьох циклів на рік (середня тривалість циклу >38 днів). Це критерій для дорослих.
- Надмірна аномальна маткова кровотеча. Надмірна маткова кровотеча (раніше її називали дисфункціональною матковою кровотечею) визначається як маткова кровотеча, яка є надмірно частою, тривалою або важкою:
 - Надмірна частота визначається як кровотеча частіше, ніж кожен 21 день у підлітків (19 днів у постменархеальному році 1) або кожні 24 дні у дорослих.
 - Тривала кровотеча визначається як така, що триває більше ніж 7 днів у підлітка і більше 8 днів у дорослого.
 - Важкі маткові кровотечі, як правило, пов'язані з місячними, але можуть бути міжменструальними. Міжнародна Федерація Гінекології та Акушерства визначає їх як достатнє просочування прокладок або тампонів, що заважають фізичній, соціальній, емоційній чи матеріальній якості життя. Великі маткові кровотечі спричиняють значну втрату крові, включають відчуття затоплення або витікання, просочування через гігієнічні вироби частіше, ніж кожні дві години, або пасаж >1см згустків. Гострий епізод важких аномальних маткових кровотеч може вимагати негайного втручання, щоб мінімізувати або запобігти подальшій втраті крові.

Надмірна маткова кровотеча може бути функціональною (коагулопатія, овуляторна дисфункція тощо) або структурною (поліпи тощо). СПКЯ та коагулопатія - найчастіші причини госпіталізації у підлітків із надмірною матковою кровотечею. Надмірна маткова кровотеча при ановуляторних порушеннях є наслідком проливання гіперпластичного ендометрію, який піддається впливу недостатнього прогестерону. Зазвичай виникає з нормального проліферативного ендометрію в результаті посиленого впливу естрогенів під час тривалої фолікулярної фази незрілих або ановуляторних циклів.

Біопсія ендометрію у широкій популяції пацієнтів із надмірними неперіодичними кровотечами демонструє, що лише декілька є повністю ациклічними і часто свідчать про різні типи овуляторної дисфункції, включаючи секреторні зміни, що відповідають лютеїновій недостатності та, іноді, кістозній залозистій гіперплазії, що є прямим наслідком надлишку андрогенів.

Порушення менструальних кровотеч ("симптоматична ановуляція підлітків") майже завжди є результатом ановуляторних циклів і викликає занепокоєння, якщо воно зберігається. Симптоматична ановуляція підлітків має загальну тривалість персистенції приблизно у третини. У дослідженні підлітків з різноманітними порушеннями менструального циклу невідомої етіології, оскільки нерегулярність персистувала протягом 1-2 років, актуарний ризик тривалого порушення менструального циклу зростав з 54% до 62%. У дослідженні на основі шкільного населення у 51% дівчат, у яких виникла олігоменорея у 15 років після початку менструації, як правило, вона зберігалась у 18 років; відсутні дані в проміжний період. Дослідження здорових школярок показали, що порушення менструального циклу та андрогени вище середнього рівня є вагомими факторами ризику виникнення СПКЯ або безпліддя у дорослому віці.

Ризик тривалої ановуляції вищий у підлітків з гіперандрогенією та ановуляцією, ніж без гіперандрогенії. Серед дівчат проаналізованих на аномальні менструальні кровотечі, у яких відсутні клінічні ознаки гіперандрогенії, приблизно у половини спостерігається підвищений рівень андрогенів. Переоцінка таких пацієнтів показала, що гіперандрогенія вирішується приблизно в половині випадків; ці дівчата мають фізіологічну ановуляцію підлітків. Серед іншої половини СПКЯ є найпоширенішою причиною виникнення резидуального гіперандрогенного порушення менструального циклу. Крім того, за наявності клінічних доказів гіперандрогенії (наприклад, середньо вираженого гірсутизму) гіперандрогенна оліго-ановуляція (тобто СПКЯ) зберігалась ≥ 3 років у понад 80%.

Дійсно, у невеликій підбірці підлітків із підвищеним вільним тестостероном та задокументованою функціональною гіперандрогенією яєчників типу СПКЯ, спостереження показали, що

всі обстежені все ще мали СПКЯ у молодому віці. Таким чином, актуарна крива, що описує прогноз симптоматичної ановуляції, схоже складається з двох компонентів: одна для випадків гіперандрогенії, половина яких персистує, та інша для випадків без гіперандрогенії, та лише декілька з яких персистує. Транзитні випадки зумовлені фізіологічною ановуляцією. Стійкі випадки гіперандрогенії - це переважно СПКЯ, а стійкі випадки без гіперандрогенії мають певну форму гіпогонадизму.

Підсумовуючи це, маткові кровотечі з інтервалами частіше кожних 19 днів або рідше кожних 90 днів, є ненормальними навіть у перший постменархеальний рік, і більшість циклів виникають з інтервалом від 21 до 45 днів від початку місячних. За відсутності клінічних доказів ендокринного порушення, порушення менструального циклу, яке триває протягом одного року, має приблизно 50% ймовірність персистенції, і приблизно у половині випадків виникне СПКЯ. Триваліша персистенція прогресивно збільшує ймовірність СПКЯ, який лежить в основі. Клінічні докази гіперандрогенії, такі як гірсутизм, ще більше збільшують ризик виникнення СПКЯ.

Міжнародні вказівки та рекомендації закликають бути обережними перед діагностуванням гіперандрогенії у підлітків, що мають СПКЯ, якщо порушення менструального циклу не зберігаються протягом 2 і більше років. До цього моменту вони рекомендують таким дівчатам призначити попередній діагноз "ризик СПКЯ", щоб уникнути помилкового встановлення фізіологічних пубертатних змін як СПКЯ. Ця рекомендація поєднується з рекомендацією для частих поздовжніх переоцінок. Ці рекомендації становлять більш високе значення для точності діагностики, ніж для ранньої діагностики.

Однак попереднє проведення діагностичного тестування є доцільним, якщо показані комбіновані оральні контрацептиви або інше медикаментозне лікування для регулювання менструальної циклічності або для лікування супутніх захворювань, що свідчать про СПКЯ (наприклад, розвиток гірсутизму, запального акне середнього ступеню тяжкості, стійкого до місцевої терапії, та чорного акантозу). Це відбувається тому, що андроген-супресивне лікування затримує діагностику, що також відтерміновує контроль симптомів та збільшує ризик розвитку гіперплазії та карциноми ендометрію. Іноді надмірна

маткова кровотеча може вимагати невідкладної експертизи на початку курсу. Первинна аменорея повинна бути вивчена при встановленні.

Для підлітків, яким було поставлено попередній діагноз СПКЯ, рекомендація щодо поздовжньої повторної оцінки вимагає відміни комбінованого орального контрацептиву протягом приблизно 3 місяців, якщо пацієнт гінекологічно зрілий (наприклад, після закінчення середньої школи) для визначення стійкості гіперандрогенної ановуляції; цей маневр повинен поєднуватися з консультуванням з питань контрацепції, оскільки безпліддя при СПКЯ відносне, а не абсолютне.

Хоча СПКЯ часто дебютує в підлітковому віці, іноді його неможливо остаточно діагностувати, оскільки порушення менструального циклу можуть не проявлятися до 3 і більше років після початку менархе.

Полікістоз яєчників. Полікістозні яєчники мають мало (якщо такі є) клінічних проявів, окрім їхнього відношення до ановуляції, що є слабким зв'язком, про що йдеться в окремому огляді теми. Їх підозрюють у сприянні болю в тазу.

Пов'язані метаболічні ознаки. Ожиріння та клінічні прояви резистентності до інсуліну сильно пов'язані з СПКЯ, але вони не є діагностичними критеріями. Клінічні прояви інсулінорезистентності включають чорний акантоз, метаболічний синдром, порушення дихання під час сну та неалкогольне ожиріння печінки. Резистентність до інсуліну є важливим фактором патогенезу СПКЯ, оскільки бере участь у дисрегульованому стероїдогенезі та надмірній продукції андрогенів.

Ожиріння. Ожиріння наявне приблизно у половини пацієнтів із СПКЯ (повідомляється, що поширеність коливається від 30 до 75%).

У графічному огляді дівчат-підлітків, віднесених до клініки загальної дитячої ендокринології з управління ваги, у 18% було виявлено СПКЯ. Згідно з нашим досвідом дослідження СПКЯ в дитячій ендокринологічній клініці, ожиріння було головною скаргою у 20% випадків і було пов'язане з іншим симптомом СПКЯ (гірсутизмом, порушеннями менструального циклу або чорним акантозом). У рідкісних випадках кушингоїдне ожиріння через сильну резистентність

до інсуліну передуює розвитку СПКЯ. СПКЯ - найпоширеніший ендокринний синдром, пов'язаний з ожирінням у жінок. Хоча існує ймовірність того, що його зв'язок з ожирінням частково обумовлений упередженим направленням, більшість доказів свідчить про те, що вміст жиру в організмі є надмірним для індексу маси тіла. Центральне (андроїдне) ожиріння є поширеним і визначається окружністю талії ≥ 88 см як у підлітків, так і у дорослих жінок. Чи інсулінорезистентність при СПКЯ більшою мірою пов'язана з центральним ожирінням, ніж з загальним ожирінням, є спірним.

Прояви інсулінорезистентності. Резистентність до інсуліну при СПКЯ значна, незалежно від ожиріння. Метаболічні особливості інсулінорезистентності поширені у підлітків із СПКЯ та посилюються ожирінням. Резистентність до інсуліну, визначена методом золотого-стандарту еуглікемічного зажиму, присутня приблизно у 16% неповнолітніх підлітків із СПКЯ та у 50-75% підлітків з ожирінням та СПКЯ, серед яких приблизно 60% мають метаболічний синдром.

Інсулінорезистентність у людей із СПКЯ схоже виникає у підлітковому віці, судячи з аналогічної поширеності аномальних показників інсулінорезистентності у підлітків та дорослих з СПКЯ у нашій підбірці (загалом 45%, неопубліковані дані). У підлітків із СПКЯ є підвищений ризик непереносимості глюкози і, отже, спостерігається значна дисфункція бета-клітин підшлункової залози, подібна до діабету 2 типу. Толерантність до глюкози з часом поступово знижується; приблизно у 10% жінок із СПКЯ до 40 років будуть страждати цукровим діабетом 2 типу.

Клінічні прояви інсулінорезистентності включають чорний акантоз, метаболічний синдром, порушення дихання під час сну та неалкогольне ожиріння печінки.

Психологічні проблеми. СПКЯ у підлітків асоціюється з депресивними розладами та іншими психологічними проблемами. Це було показано в серії випадків з 28 підлітків із СПКЯ, які мали значно більшу поширеність основних депресивних розладів, ніж у 31 з контрольної групи (21% проти 3%). Когортні, громадські та популяційні дослідження показали, що у жінок, хворих на СПКЯ, спостерігається зростання поширеності депресивних розладів та тривожності приблизно на 17-50% порівняно з контролем. Дистрес зовнішнього вигляду тіла,

очевидно, лежить в основі цих симптомів. Деякі звіти свідчать, що у жінок із СПКЯ спостерігається зростання числа порушень харчової поведінки та розладів аутистичного спектру, а також підвищене поширення розладів аутистичного спектру разом із синдромом порушення активності та уваги у їхніх нащадків.

Особам з СПКЯ може загрозувати гендерна дисфорія, як це показано у 3 серіях досліджень трансгендерних жінок-чоловіків, що не лікувались. У двох з трьох жінок значно підвищився рівень тестостерону у зв'язку з різними критеріями СПКЯ. Однак ці висновки є сумнівними, оскільки використання окультного тестостерону не було послідовно виключено, а в дослідженні використовували метод субоптимального аналізу тестостерону.

ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ДІАГНОЗ

Хоча на СПКЯ припадає понад 80% випадків надлишку андрогенів у жінок, що перебувають у постменархеальному періоді, існує ряд станів, окрім СПКЯ, при яких наявна гіперандрогенія. Часто ці розлади мають подібні клінічні результати і їх важко відрізнити від СПКЯ. Оцінка гіперандрогенії включає тазову ультрасонографію та специфічні ендокринні тести для диференціації між багатьма причинами гіперандрогенії, як це розглядатиметься далі. Ця діагностична робота обговорюється в окремому огляді теми.

Наведені нижче умови поділяють багато наявних ознак СПКЯ:

- **Фізіологічна ановуляція підлітків.** Фізіологічна ановуляція підлітків є найчастішою причиною порушення менструального циклу підлітків. Вона може виявлятися приблизно в чверті випадків гіперандрогенії без клінічних доказів надлишку андрогену, але гіперандрогенія та ановуляція не персистують.

- Вроджена дисфункція кори наднирників (ВДКН). ВДКН - це термін, який історично застосовується до порушень, які виникають внаслідок аутосомно-рецесивного дефіциту активності надниркових ферментів, необхідних для біосинтезу кортикостероїдів. Некласична ("пізня") форма ВДКН - друга за поширеністю причина надлишку андрогенів, яка проявляється у підлітковому віці: на неї припадає 4,2% жінок з гіперандрогенією у всьому світі, поширеність коливається від 0,1% до 2% у загальній популяції США, до 4% у ашкеназів, до 10% у країнах

Середземноморського регіону та Близького Сходу. Некласична форма ВДКН зазвичай є наслідком легкого дефіциту 21-гідроксилази, є лише легким варіантом гіперандрогенії, відсутня невизначеність статі як при класичній формі ВДКН. В уражених пацієнтів, може спостерігатися передчасне пубархе (поява статевого волосся), гірсутизм у підлітковому або дорослому віці та/або симптоми ановуляції.

В уражених жінок може бути полікістоз яєчників та підвищений рівень лютеїнізуючого гормону в сироватці крові (ЛГ). Діагноз ставиться при підвищеному рівні 17-гідроксипрогестерону в сироватці крові. ВДКН відповідає на замісну терапію глюкокортикоїдами.

Класичний ВДКН викликаний дефіцитом 21-гідроксилази є найбільш відомою формою ВДКН. Він майже завжди діагностується в грудному віці, виявляючи невизначеність статі через вроджену вірилізацію жінок, і може бути пов'язаний із сільвтрачаючим кризом. У постраждалих людей можуть розвинути ознаки та симптоми, що нагадують СПКЯ в підлітковому віці, особливо якщо їх порушення погано контролюється глюкокортикоїдною терапією. Симптоми можуть включати порушення менструального циклу, гірсутизм та кліторомегалію. Полікістоз яєчників може бути наслідком прямого вірилізуючого впливу надлишку андрогену та залишків надниркових залоз яєчників (ектопічна тканина наднирників у яєчниках). Може бути достатньо надлишку прогестерону за відсутності надлишку андрогену, щоб викликати дисфункцію яєчників, пригнічуючи пульсивність ЛГ.

Навіть у пацієнтів, які добре контролюються глюкокортикоїдною терапією, класична та, в деякій мірі, некласична ВДКН пов'язані з функціональною гіперандрогенією яєчників типу СПКЯ, що відповідає за стійкі порушення менструального циклу. Цей вторинний СПКЯ є результатом внутрішньоутробної вірильної моделі схеми вивільнення гонадотропіну; експериментальні дані свідчать, що це є наслідком зменшення експресії гіпоталамічних рецепторів прогестерону. У рідкісних випадках ВДКН залишки надниркових залоз в яєчниках схоже є відповідальними за функціональну гіперандрогенію яєчників та полікістоз яєчників.

Дефіцит 3 β -гідроксистероїддегідрогенази (3 β -HSD) або 11 β -гідроксилази рідко виявляються у підлітків із симптомами гіперандрогенії, що нагадують СПКЯ:

- Дефіцит 3 β -HSD (HSD3B2) зазвичай представлений у грудному віці статевою невизначеністю через вроджену адренальну віризілацію, що супроводжується симптомами дефіциту кортизолу та альдостерону. Захворювання не охоплюється скринінгом новонароджених на ВДКН, тому що хвороба у дівчат, які страждають на легку форму, може бути не ідентифікована в період новонародженості. Інколи не діагностовані дівчата привертають увагу в підлітковому віці з ознаками надлишку андрогенів, що нагадують СПКЯ, включаючи передчасне пубархе, акне та гірсутизм з порушеннями менструального циклу. Діагноз неklasичного дефіциту 3 β -HSD слід підозрювати, коли рівень дегідроепіандростерону сульфату (DHEAS) дуже підвищений.

Діагноз ставиться на підставі підвищення рівня 17-гідроксипрегненолону >10 стандартних відхилень вище норми (тобто >4500 нг/дл або 150 нмоль/л) після стимуляції адренкортикотропного гормону (АКТГ) і підтвердження молекулярним тестуванням.

Менші підвищення рівня DHEAS та 17-гідроксипрегненолону зазвичай обумовлені первинною функціональною наднирковою гіперандрогенією СПКЯ, яку в попередньому плутали в літературі з дефіцитом 3 β -HSD.

- Дефіцит 11 β -гідроксилази (CYP11B1) класично проявляється статевою невизначеністю через вроджену вірилізацію, що супроводжується гіпертонією. Рідко у <1% жінок з гіперандрогенією він представлений в підлітковому віці в неklasичній формі легкою гіперандрогенією; гіпертонія та гіпокаліємія не обов'язково присутні. Показано, що лише відповідь 11-дезоксикортизолу на АКТГ, що перевищує верхню межу у 5 разів (> 4000 нг/дл [116 нмоль / л]) є специфічною для виявлення мутації.

- **Супутні вроджені порушення метаболізму або впливу надниркових залоз.** Резистентність до глюкокортикоїдів викликається дефектами передачі сигналу глюкокортикоїдними рецепторами. Це рідкісна вроджена форма АКТГ-залежної надниркової гіперандрогенії, яка є результатом неадекватного

негативного зворотного зв'язку кортизолу з подальшим надмірним вивільненням АКТГ.

Дефіцит кортизонредуктази - рідкісний аутосомно-рецесивний розлад, при якому спостерігається дефект периферичного метаболізму кортизолу. Підвищене вироблення АКТГ необхідне для компенсації надмірно швидкого обігу кортизолу, що виникає внаслідок недостатньої регенерації кортизолу з кортизону в периферичних тканинах. Цей розлад викликається або дефіцитом 11 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (HSD11B1), яка функціонально є основною кортизонредуктази, або, частіше, дефіцитом гексозо-6-фосфатдегідрогенази (H6PDH), яка є кофактором кортизонредуктази (ця форма відома як "справжній" дефіцит кортизонредуктази)

Справжній дефіцит DHEA сульфотрансферази обумовлений генетичним дефектом метаболізму DHEA, який не впливає на секрецію кортикостероїдів. Інактивація мутації донора сульфату до SULT2A1 (3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфатсинтази 2 [PAPSS2]) запобігає сульфатації DHEA та викликає високі рівні DHEA зі ще невизначеним рівнем DHEAS. У хворих дівчат передчасне пубархе передує гіперандрогенній ановуляції та наявний дефект росту скелета.

- **Синдром Кушинга** - Різні форми синдрому Кушинга внаслідок гіперплазії надниркових залоз рідко асоціюються з гіперандрогенною ановуляцією. Хоча це не основні ознаки, іноді можуть виникати полікістоз яєчників.

- **Вірилізуючі пухлини.** Вірилізуючі пухлини надниркових залоз або яєчників є рідкісними причинами гіперандрогенії. Однак вони є небезпечними, оскільки присутні у більше половини випадків. У більшості ці пухлини викликають швидке виникнення симптомів вірилізації, включаючи гірсутизм, облісіння в скроневій ділянці, збільшення м'язової маси, погрубішання голосу та початок кліторомегалії без статевої невизначеності. Інші прояви пухлини можуть включати кушингоїдні зміни та абдомінальні або тазові пухлини. Значна меншість цих пухлин є помірно гіперандрогенними, індолентними на початку та імітують СПКЯ у їх дебюті. Вірилізація під час вагітності може статися через гіперсекрецію андрогенів кістами яєчника, залежними від хоріонічного гонадотропіну (лютеоми або hyperreactio luteinalis).

Чорний акантоз може виникати при вірілізуючих пухлинах, хоча це рідка ознака і більше вказує на СПКЯ.

- **Блокування яєчникового стероїдогенезу** в синтетичних стероїдних шляхах яєчників, такі як викликані (3 β -HSD, (надниркові прояви яких були зазначені вище) або дефіцитом ароматази, можуть спричинити гіперандрогенію в асоціації з надзвичайно полікістозними яєчниками і підвищеним рівнем ЛГ. Повідомлялося, що дефіцит 17-кетостероїдної редуктази відповідає за картину, подібну до СПКЯ, у двох сім'ях, але молекулярного підтвердження мутації в основі не було.

- **Гіперпролактинемія.** Значення пролактину в сироватці крові понад 25 нг/мл зазвичай має визначену причину, відмінну від СПКЯ. Найбільш поширеними є аденома гіпофіза та лікування антагоністами дофаміну. Гіперандрогенія зустрічається приблизно у 40% жінок з гіперпролактинемією, і приблизно у 85% тих, хто страждає гіперандрогенією, є галакторея. Поєднання гірсутизму, галактореї та аменореї отримало назву синдрому Форбса-Олбрайта. Деякі пацієнти також мають полікістоз яєчників на УЗД. Гіперпролактинемія менш поширена, ніж ВДКН. Гіперандрогенія є результатом тривалого впливу надлишку пролактину на вироблення наднирковими залозами андрогенів та метаболізм андрогенів. Обмежені наявні дані свідчать про те, що гіперандрогенія супресується дексаметазоном і що лікування допамінергічними агоністами нормалізує андрогенні відхилення

- **Розлади інсулінорезистентності.** Усі екстремальні стани інсулінорезистентної гіперінсулінемії, такі як вроджений цукровий діабет, спричинений мутаціями рецепторів інсуліну (наприклад, синдром Донох'ю або лепрехаунізм) або ліподистрофією, супроводжуються СПКЯ. Менш екстремальна, але все-таки важка інсулінорезистентність також пов'язана з СПКЯ у випадках псевдосиндрому Кушинга та псевдоакромегалічного гігантизму, розладів, які імітують надлишок глюкокортикоїдів та надлишок дитячого гормону росту клінічно, без надмірної продукції цих гормонів. При цих порушеннях симптоми інсулінорезистентності часто передують СПКЯ. Крім того, помірні форми інсулінорезистентності також пов'язані зі СПКЯ, включаючи цукровий діабет 1 та 2 типу. Підвищений рівень інсуліну, схоже сприяє СПКЯ за рахунок підвищення активності стероїдогенних

ферментів в яєчниках та наднирниках, аналогічно інсуліноподібному фактору росту 1 (IGF-1).

- **Акромегалія.** Акромегалія, яка викликається гіперпродукцією гормону росту гіпофізом, пов'язана з СПКЯ, і його дебют зазвичай підступний. Надлишок гормону росту спричиняє підвищений рівень IGF-1, який, ймовірно, викликає СПКЯ за рахунок підвищення активності декількох стероїдогенних ферментів у яєчниках та наднирниках. Акромегалію слід відрізнити від псевдоакромегалії, більш інсулінорезистентного стану, яка також пов'язана з СПКЯ.

- **Дисфункція щитовидної залози.** Дисфункція щитовидної залози позначається на метаболізмі статевих гормонів і викликає порушення менструального циклу. Гіпотиреоз також викликає полікістозні зміни яєчників та низький рівень глобуліну сироватки, що зв'язує статевий гормон. Це можна сплутати з гіперандрогенією, яка викликає огрубіння волосся, що може бути прийнято за гірсутизм. Припускається збільшення розповсюдження аутоімунного тиреоїдиту при СПКЯ.

- **Ліки.** Анаболічні стероїди викликають вірилізацію у жінок і можуть мати ознаки подібні до вірилізуючих пухлин. Достатня для вірилізації кількість ендогенних або екзогенних андрогенів викликає полікістоз яєчників. Вальпроєва кислота безпосередньо збільшує транскрипцію гену CYP17, що кодує цитохром P450c17 і може викликати підвищення сироваткового тестостерону. Епілепсія може бути пов'язана із СПКЯ незалежно від медикаментозного лікування.

- **Інші причини.** Інші рідкі стани, що диференціально діагностують з СПКЯ, включають:

- Порушення статевого розвитку - рідко фенотипові жінки мають змішану тканину яєчників і яєчок (овотестіс або яєчник так яєчко). Розвиток внутрішніх і зовнішніх статевих органів у цих підлітків може бути досить мінливим.

- Портокавальне шунтування - фенотип СПКЯ може виникнути як ускладнення портальної гіпертензії, ускладненої портосистемним шунтуванням. Гіперандрогенізм цього стану пояснюється поєднанням порушеної печінкової сульфатації DHEA, що призводить до збільшення доступного для утворення

тестостерону DHEA та гіперінсулінемії, що призводить до постпрандіальної гіпоглікемії та гіперанδροгенії яєчників.

- **Ідіопатична гіперанδροгенія.** Приблизно у 8% пацієнтів з гіперандрогенією немає визначеного джерела андрогенів яєчників або надниркових залоз, незважаючи на ретельне тестування. Тим, у кого наявний гірсутизм і нормальний менструальний цикл, але відсутній полікістоз, зазвичай ставлять цей діагноз.

Ожиріння може бути причиною більшості випадків ідіопатичної гіперандрогенії. Однак ожиріння іноді може викликати гіперандрогенну ановуляцію ("атиповий СПКЯ з ожирінням"), і можна припустити, що симптоми зникнуть зі зниженням ваги. У нашій підбірці пацієнтів із СПКЯ, які відповідали діагностичним критеріям Національного Інституту Охорони Здоров'я, підгрупа пацієнтів, що не мали явної дисфункції яєчників або наднирників, страждала ожирінням. Ми припускали, що надлишок їх жирової тканини є і причиною надлишку тестостерону (оскільки адипоцит 17β -гідроксистероїддегідрогеназа типу 5 має здатність перетворювати циркулюючий андростендіон у тестостерон у відповідь на інсулін), і причиною овуляторної дисфункції (оскільки ожиріння пригнічує рівень ЛГ). Ці пацієнти характеризувалися легкою гіперандрогенією, і більшість мали яєчники нормального розміру та нормальний рівень ЛГ, DHEAS та анти-мюллерового гормону.

Можливо, що деякі випадки ідіопатичної гіперандрогенії викликані спадковими дефектами периферичного метаболізму стероїдів (теоретичним прикладом є зниження сульфатації DHEA печінки).

ПІДСУМОК

- Розпізнавання та лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) у підлітків важливо для менеджменту симптомів гіперандрогенії та аномальних менструацій (овуляторна дисфункція). Крім того, СПКЯ збільшує ризик розвитку безпліддя, гіперплазії ендометрію та карциноми, цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому та, можливо, серцево-судинних захворювань.

- Ми пропонуємо наступні узгоджені міжнародні діагностичні критерії для підлітків з СПКЯ. Це діагностичні критерії, розроблені

Національним Інститутом Здоров'я для Дорослих, адаптовані до гінекологічного віку:

- Дані про гіперандрогенію (наприклад, гірсутизм, персистуюче акне, алопеція), особливо якщо це підтверджено незмінно підвищеним сироватковим тестостероном, та
- Ненормальний для гінекологічного віку менструальний цикл, (наприклад, порушення менструального циклу, оліго- або аменорея, надмірна кровотеча), який зберігається протягом 1-2 років
 - Дівчатка-підлітки з СПКЯ можуть мати гірсутизм, резистентні до лікування вугрі, порушення менструального циклу, чорний акантоз та/або ожиріння. Будь-яка з цих знахідок спочатку може бути єдиною ознакою синдрому, хоча однієї ознаки недостатньо для встановлення діагнозу. Деякі пацієнти мають інші шкірні симптоми гіперандрогенії, включаючи запальні акне патологічної ступеню.
- Гірсутизм клінічно визначається як ненормальна кількість статевих волосся, яке росте за чоловічим типом. Це варіативно виражений прояв гіперандрогенії. Приблизно дві третини жінок з гіперандрогенією мають гірсутизм. І навпаки, гірсутизм може виникати без підвищеного рівня циркулюючих андрогенів ("ідіопатичний гірсутизм").
- Акне патологічного ступеню – комедони середньої і вище стадії (>10 уражень обличчя) протягом раннього пубертату, запальні акне середньої і вище стадії протягом перименархе або акне, які персистують і погано реагують на місцеву дерматологічну терапію.
- Менструальні дисфункції, які свідчать про патологічний ступінь ановуляції в підлітковому віці, передбачають менше 6 менструацій на рік протягом 2 років після менархе, менше дев'яти менструацій на рік під час або після 5 постменархального року, або надмірну менструальну кровотечу.
- Хоча СПКЯ становить приблизно 85% надлишку андрогенів у дівчаток-підлітків, існує ряд випадків, окрім СПКЯ, при яких присутня гіперандрогенія. Для оцінки пацієнта з гіперандрогенією використовуються тазова УЗД та специфічні ендокринологічні тести для виключення цих порушень та встановлення діагнозу СПКЯ.

Джерело: UpToDate

Переклад: Катерина Серода