

УДК 616.43/45:612.018.2:618.1

DOI: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158697

Ляшук П.М., Ляшук Р.П.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Основні синдроми гіперандрогенії в жінок: патогенез, диференціальна діагностика (огляд літератури та власні спостереження)

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2019;15(1):63-66. doi: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158697

Резюме. Синдром гіперандрогенії — патологічний стан, зумовлений надмірною продукцією андрогенів яєчниками і/або наднирковими залозами чи підвищеною локальною тканинною чутливістю до циркулюючих андрогенів. Це найбільш часта ендокринопатія в жінок. Важливість своєчасної діагностики гіперандрогенних станів зумовлена їх наслідками: андрогензалежною дермопатією, порушеннями менструального циклу, ендокринною безплідністю, підвищеним ризиком невиношування вагітності, передчасними пологами, гестаційним діабетом. Поширеність та можливі наслідки гіперандрогенії в жінок репродуктивного віку зумовлюють важливість своєчасної диференціальної діагностики основних синдромів гіперандрогенних станів — адреногенітального синдрому та синдрому полікістозних яєчників. Оскільки в симптоматиці цих синдромів є багато спільного, то на підставі даних огляду літератури і власних спостережень доповнена диференціальна діагностика і подана у вигляді оригінальної таблиці, що певною мірою допоможе ендокринологам і гінекологам розмежовувати ці патологічні стани.

Ключові слова: адреногенітальний синдром; полікістоз яєчників; репродуктивна функція; патогенез; диференціальна діагностика; огляд

Вступ

Частою причиною порушень репродуктивної системи в жінок фертильного віку є синдром гіперандрогенії (ГА). ГА — це симптомокомплекс порушень у сфері специфічних і метаболічних ефектів андрогенів у жіночому організмі, зумовлений порушенням їх біосинтезу, транспорту та метаболізму [1, 2]. Поширеність ГА серед жінок становить 10–20 %. До основних ГА належать адреногенітальний синдром (АГС, уроджена гіперплазія кори надниркових залоз) та синдром полікістозу яєчників (СПЯ). Джерелом андрогенів у жінок є яєчники (клітини оваріальної стромы, хілюсні клітини і клітини внутрішньої теки) та сітчаста зона кори надниркових залоз (НЗ), а при вагітності — і плацента [3]. Головними андрогенами НЗ є дегідроепіандростерон (ДГЕА) і його сульфат (ДГЕА-С) та незначна кількість тестостерону [4]. НЗ продукують 70 % ДГЕА і 95 % ДГЕА-С, а яєчники — 30 і 5 % відповідно. Рівень у

крові ДГЕА-С вважається маркером надниркової продукції андрогенів. Основними яєчковими андрогенами є андростендіон і тестостерон. Андростендіол у 30 % жінок надниркового походження, у 30 % — яєчничкового, у 40 % — із конверсії з ДГЕА [3–5]. Периферичне взаємоперетворення яєчничових і надниркових гормонів призводить до трансформації низькоактивних андрогенів у більш активні: з ДГЕА та ДГЕА-С в андростендіон і в кінцевому результаті в тестостерон і дигідротестостерон [3, 6].

Андрогени є безпосередніми учасниками функціонування жіночого організму, вони різноманітно впливають на всі ланки репродуктивної функції [5], проте до сьогодні немає єдиної думки щодо механізмів, які призводять до порушень функціонування та регуляції репродуктивної системи [6, 7]. Оскільки основними продуцентами андрогенів є НЗ і яєчники [6, 8], то виділяють надниркову, яєчничову та змішану форми, а також ГА, зумовлену підвищеною

© «Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2019
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Ляшук Руслана Петрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua

For correspondence: Liashuk Ruslana, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua

периферичною андрогенною активністю або підвищеною чутливістю тканин-мішеней до андрогенів (рецепторна форма) [5, 9]. Крім того, може відзначатися порушення зв'язку тестостерону з білками крові, а отже, зростання рівня вільного гормону в крові [7].

У літературі також описано випадки ятрогенної ГА, пов'язаної з прийманням медикаментозних засобів, що мають андрогенні властивості: анаболічних стероїдів, допінгових препаратів, гестагенів — похідних 19-стероїдів, антигонадотропних препаратів, глюкокортикоїдів, транквілізаторів і протиепілептичних засобів, циклоспоринів, інтерферону тощо [5, 10].

Надниркова ГА може бути зумовлена гіперплазією або пухлиною кори НЗ [5, 11–13]. Найчастіше патологія НЗ проявляється у вигляді АГС [14]. Зміни в яєчниках, що призводять до ГА, також можуть бути пухлинними і непухлинними (функціональними). Із непухлинних форм найчастішою причиною ГА є СПЯ [8, 9].

Адреногенітальний синдром

Адреногенітальний синдром — група ендокринних захворювань з аутомно-рецесивним типом успадкування, в основі яких лежить дефект одного з ферментів або транспортних білків, що беруть участь у біосинтезі кортизолу в пучковій зоні кори НЗ. За дефектами цих ферментів у сучасній ендокринології розрізняють 7 типів АГС, що впливають на статевий розвиток і фертильність обох статей (внутрішньоутробно, в пубертатному або, рідше, в зрілому віці) [7, 15, 16]. В 90–95 % випадків розвиток недуги зумовлений дефектом гена CYP21, що кодує фермент 21-гідроксилазу [15, 16]. Різні форми її недостатності пов'язані з певними HLA-гаплотипами. 21-гідроксилаза бере участь у стероїдогенезі, тому її дефіцит знижує продукцію в основному кортизолу, що за принципом оберненого зв'язку призводить до надмірної секреції адренокортикотропного гормону (АКТГ) і, відповідно, андрогенів сітчастою зоною кори НЗ, шлях біосинтезу яких не заблокований. Настає гіперплазія НЗ за рахунок сітчастої зони. Зниження продукції кортизолу призводить до накопичення його попередників (17-гідроксипрогестерон (17-ОН-П), прегненолон, прогестерон), які в надлишкових концентраціях конвертуються в надниркові андрогени — ДГЕА, андростендіол, тестостерон. ГА, зі свого боку, гальмує продукцію гіпофізом гонадотропнів, зокрема фолітропіну, внаслідок чого настають порушення росту і дозрівання фолікулів у яєчниках (мультифолікулярні яєчники за даними ультразвукової діагностики), порушення менструального циклу, невиношування вагітності, ендокринна безплідність [2, 6, 10].

Залежно від вираженості недостатності 21-гідроксилази й зумовленого нею порушення діяльності НЗ розрізняють класичну (вірильна і сіль-утратна) та некласичну форми АГС. Класичний фенотип АГС виявляється в немовлят та підлітків у період фі-

зіологічного посилення гормональної функції кори НЗ, що на 2–3 роки випереджає появу менархе. Некласична форма АГС спостерігається зазвичай у віці понад 20 років, часто після мимовільного викидня чи медичного аборту. 17-ОН-П — маркер дефіциту 21-гідроксилази: вміст його в крові ≥ 100 нг/мл свідчить про класичну форму АГС, а 10–100 нг/мл підтверджує діагноз некласичної форми, пограничне значення — 2–10 нг/мл потребує проведення додаткового стимуляційного тесту із синактеном (синтетичним аналогом АКТГ). При цьому рівень 17-ОН-П > 10 нг/мл свідчить про наявність некласичної форми АГС. У сумнівних випадках проводять молекулярно-генетичний аналіз (мутації в гені CYP21 вказують на наявність захворювання) [6].

Синдром полікістозних яєчників

Синдром полікістозних яєчників — ендокринопатія, що трапляється в 5–10 % жінок репродуктивного віку і становить до 80 % від усіх форм ГА. Провідною теорією синдрому раніше була центральна теорія, згідно з якою захворювання зумовлене порушенням ритму секреції люліберину, що призводить до гіперпродукції лютропіну при відносно низькому рівні фолітропіну. Під дією лютропіну відбуваються стимуляція і гіперплазія клітин теки і строми яєчників, в яких надмірно синтезуються яєчникові андрогени. Це призводить до шкірних проявів андрогенізації, ановуляції і порушення ритму менструації, а також активації синтезу естрогенів у жировій тканині, які сприяють проліферації адипоцитів й ожирінню [8, 17–19].

Новий підхід у поясненні патогенезу СПЯ зводиться до провідної ролі інсулінорезистентності, що зумовлена пострецепторними вимірами інсулінових рецепторів. Відомо, що інсулін є не лише основним глюкорегулюючим гормоном, він може справляти цілу низку інших біологічних ефектів, які призводять до порушення гонадотропної функції гіпофіза, до ГА [2, 20]. Можливо, причиною виникнення інсулінорезистентності та ГА є один і той самий генетичний дефект. Андрогени зменшують ароматазну активність клітин гранулози, сприяючи атрезії фолікулів, ановуляції і порушенню ритму менструації, первинній безплідності. Дослідження останніх років продемонстрували, що СПЯ є складовою частиною метаболічного синдрому [20, 21].

У клінічній картині вищезгаданих синдромів є багато спільного, тому зрозуміла необхідність у проведенні диференціальної діагностики. Нами опубліковані диференційно-діагностичні ознаки класичного варіанту АГС і СПЯ [22]. Оскільки симптоматика некласичної форми АГС неоднозначна і трапляється вона значно частіше класичної [6], то в запропонованій оригінальній таблиці наведена диференціація між некласичною формою АГС і первинним СПЯ. Некласична форма та СПЯ приблизно в 10 % випадків поєднуються, тому що зміни функціонального стану кори НЗ відбиваються на функції статевих залоз, і навпаки [5, 23].

Таблиця 1. Диференційно-діагностичні ознаки неklasичної форми АГС і первинного СПЯ

Ознаки	АГС (неklasична форма)	СПЯ
Морфотип (статура)	Інтерсексуальний/фемінний	Фемінний
Ступінь гірсутизму	I–III	I–II
Вугрі, себорея	Помірно виражені в 50 %	У 5–20 %
Менструальний цикл	Порушений у 50 %	Порушений/аменорея, менорагії
Генеративна функція	Невиношування вагітності в I триместрі, вторинна безплідність	Первинна/вторинна безплідність
Молочні залози	Помірна гіпоплазія	У межах норми
Зовнішні геніталії	Зрідка гіпертрофія клітора	Норма
Базальна температура	Розтягнена I і скорочена II фаза циклу	Монофазна
Індекс маси тіла	24–26	> 26 (у 50 % хворих)
Гіпокортизм	Прихований	Відсутній
Кістковий вік	Прискорений у препубертаті	Як у загальній популяції
Тест толерантності до глюкози	Іноді порушений	Порушений у 50–70 % жінок з ожирінням; у 30 % — без ожиріння
Рівень гормонів у крові: — АКТГ — Кортизол — Андростендіон — Лютропін — Лютропін : ФСГ — ДГЕА — ДГЕА-С — 17-ОН-П — Прогестерон — Антимюллеров гормон — 17-КС сечі — 17-ОКС сечі	Підвищений Знижений У 60 % надниркового походження Знижений Менше 2 У 70 % надниркового походження У 95 % надниркового походження 10–100 нг/мл Помірно підвищений Нормальний Суттєво підвищені Знижені	Нормальний Нормальний У 30 % яєчникового походження Підвищений Понад 2,5 У 30 % яєчникового походження У 5 % яєчникового походження < 2 нг/мл Знижений Підвищений Помірно підвищені Норма
УЗД яєчників і матки	Мультифолікулярні яєчники, іноді склерополікістозні без гіперплазії стромы, об'єм до 6 см ³ . Матка іноді недорозвинена	Яєчники збільшені, об'єм > 9 см ³ , потовщена капсула, у гіперплазованій стромі множинні кісти (фолікули) у вигляді «намиста». Матка нормальних розмірів
КТ надниркових залоз	Можлива незначна двобічна гіперплазія	Нормальні розміри

Висновки

1. Гіперандрогенія (надниркова, у 80 % — яєчникова) — основна причина порушення функціонування репродуктивної системи в жінок фертильного віку.

2. Наведені диференціально-діагностичні ознаки адрогенітального синдрому та синдрому полікістозних яєчників певною мірою допоможуть клініцистам розмежовувати ці синдроми.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Pishak VP, Myslyc'kyj VF, Tkachuk SS. Spadkovi syndromy z osnovamy fenotypovoi' diagnostyky: slovnyk-dovidnyk [Hereditary syndromes with the basics of phenotypic diagnosis: a reference dictionary]. Chernivtsi: Meduniversytet; 2010. 608 p. (in Ukrainian).
2. Lutsenko LA. Adrenal hyperandrogenism: multidisciplinary approach to solving problems. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2016;(80):29-34. doi: 10.22141/2224-0721.8.80.2016.89535. (in Ukrainian).

3. Reznikov AG. Pathophysiological and pharmacotherapeutic aspects of hyperandrogenic conditions in women. *Zdorov'ja Ukraїny. Diabetologija, Tyreoi'dologija, Metabolichni rozlady*. 2010;(2):70-71. (in Russian).

4. Molashenko NV, Troshina EA, Sazonova AI, authors; Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Diagnostika i lechebno-proflakticheskie rekomendatsii pri vrozhdennoi disfunktsii kory nadpochechnikov u patsientov vo vzrosлом vozraste: klinicheskie rekomendatsii [Diagnosis and treatment-and-prophylactic recommendations for congenital dysfunction of the adrenal cortex in patients in adulthood: clinical guidelines]*. Moscow; 2016. 27 p. (in Russian).

5. Semeniuk LM. Hyperandrogenism as a factor of reproductive losses. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2013;(42):71-79. (in Ukrainian).

6. Molashenko NV, Sazonova AI, Troshina EA. Diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in patients in adulthood. *Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im VF Snegiryova*. 2016;3(1):26-32. doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-1-26-32. (in Russian).

7. Pishak VP, Ryznychuk MO. Adrenogenital syndrome: molecular mechanisms of development. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2017;13(2):195-202. doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100612. (in Ukrainian).

8. Urbanovych AM. Polycystic ovary syndrome in every day practice. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2018;14(1):40-45.

doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127090. (in Ukrainian).

9. Sidel'nikova VM, Sukhikh GT. Nevnashivanie beremennosti: rukovodstvo dlia vrachei [Miscarriage of pregnancy: a guide for doctors]. Moscow: MIA; 2010. 534p. (in Russian).

10. Dedov MI, Goncharov NP, Marova EI, authors; Dedov MI, editor. Sovremennye metody gormonal'noi diagnostiki patologii nad-pocheknikov: posobie dlia vrachei i vrachei-laborantov [Modern methods of hormonal diagnosis of adrenal pathology: a manual for doctors and laboratory technicians]. Moscow; 2010. 28 p. (in Russian).

11. Iliushina AA, Liashuk PM, Protsenko OV, Lenkovska GS, Vatanianuk MM. Adrenogenital syndrome in women. Klinichna ta eksperimental'na patologija. 2014;13(1):173-177. (in Ukrainian).

12. Liashuk RP, Stankova NI, Skhodnytskyi IV. A case of androsteroma. Buk Med Herald. 2015;19(74):245-246. (in Ukrainian).

13. Baquedano MS, Guercio G, Marino R, et al. Unique dominant mutation in the N-terminal mitochondrial targeting sequence of StAR, causing a variant form of congenital lipoid adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jan;98(1):E153-61. doi: 10.1210/jc.2012-2865.

14. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. N Engl J Med. 2003 Aug 21;349(8):776-788. doi: 10.1056/NEJM-ra021561.

15. Zimmermann A, Grigorescu-Sido P, Alkhzouz C, et al. Alterations in lipid and carbohydrate metabolism in patients with classic congenital adrenal hyperplasia duo to 21-hydroxylase deficiency. Horm Res Paediatr. 2010;74(1):41-9. doi: 10.1159/000313368.

16. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine

Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Nov 1;103(11):4043-4088. doi: 10.1210/jc.2018-01865.

17. Rykova OV. Polycystic ovary syndrome: laboratory diagnosis of hyperandrogenic status of a woman. Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2015;(72):69-71. doi: 10.22141/2224-0721.8.72.2015.72340. (in Russian).

18. Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 1989 Mar 2;320(9):559-65. doi: 10.1056/NEJM198903023200904.

19. Gopchuk OM. Polycystic ovary syndrome - generalized aspects of the clinic, diagnosis, treatment. Health of Woman. 2011;(59):207-210. (in Ukrainian).

20. Vlasenko MV. Hypothalamic syndrome. Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2012;(43):70-76. (in Ukrainian).

21. Liashuk PM, Liashuk RP. Metabolic syndrome as an interdisciplinary problem (literature review). Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2017;13(7):499-502. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115748. (in Ukrainian).

22. Liashuk PM, Olenovych OA, Protsenko OV. Differential diagnostics of adrogenital syndrome in women. Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2013;(54):109-110. (in Ukrainian).

23. Tereshchenko IV. Non-classical form of congenital dysfunction of the adrenal cortex. In: Karachentsev IuI, Kazakov AV, Kravchun NA, Il'ina IM, editors. 100 izbrannykh leksii po endokrinologii. 2 izd. [100 selected lectures on endocrinology. 2nd ed.]. Kharkiv: SAM; 2014. 939-955 pp. (in Russian).

Отримано 06.02.2019 ■

Ляшук П.М., Ляшук Р.П.

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

Основные синдромы гиперандрогении у женщин: патогенез, дифференциальная диагностика (обзор литературы и собственные наблюдения)

Резюме. Синдром гиперандрогении — патологическое состояние, обусловленное избыточной продукцией андрогенов яичниками и/или надпочечниками или повышенной локальной тканевой чувствительностью к циркулирующим андрогенам. Это наиболее частая эндокринопатия у женщин. Важность своевременной диагностики гиперандрогенных состояний обусловлена их последствиями: андрогенной дермопатией, нарушениями менструального цикла, эндокринным бесплодием, повышенным риском невынашивания беременности, преждевременными родами, гестационным диабетом. Распространенность и возможные последствия гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста обуславливают важность

своевременной дифференциальной диагностики основных синдромов гиперандрогенных состояний — адреногенитального синдрома и синдрома поликистозных яичников. Поскольку в симптоматике этих синдромов много общего, то на основании данных обзора литературы и собственных наблюдений дополнена дифференциальная диагностика и представлена в виде оригинальной таблицы, которая в определенной степени поможет эндокринологам и гинекологам разграничивать эти патологические состояния.

Ключевые слова: адреногенитальный синдром; поликистоз яичников; репродуктивная функция; патогенез; дифференциальная диагностика; обзор

P.M. Liashuk, R.P. Liashuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Main syndromes of hyperandrogenia in women: pathogenesis, differential diagnosis (literature review and own observation)

Abstract. Hyperandrogenic syndrome is a pathological condition caused by an excessive production of androgens by ovaries and/or adrenal glands or increased local tissue sensitivity to circulating androgens. This is the most common endocrinopathy in women. The importance of timely diagnosis of hyperandrogenic states is due to their consequences: androgen-dependent dermopathy, menstrual disorders, endocrine infertility, increased risk of non-pregnancy, preterm labor, gestational diabetes. The prevalence and possible consequences of hyperandrogenism in women of reproductive age predetermine the im-

portance of timely differential diagnosis of the major syndromes of hyperandrogenic states — adrenogenital syndrome and polycystic ovary syndrome. Since the symptoms of these syndromes have much in common, based on the data of literature review and own observations, a differential diagnosis is supplemented and presented in the form of an original table that to some extent will help endocrinologists and gynecologists to distinguish between these pathological conditions.

Keywords: adrenogenital syndrome; polycystic ovaries; reproductive function; pathogenesis; differential diagnosis; review