

# СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ: ОСТАННІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ



Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольук

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), або синдром Штейна – Левенталю, є поширеним ендокринним розладом, зумовленим аномалією яєчників, який діагностується

в кожній 10-ї жінки репродуктивного віку, тобто в 10-15% усіх жінок.

До появи специфічних симптомів і ознак хвороби призводять надмір маси тіла та зовнішні чинники. Одним з наслідків СПКЯ є відсутність овуляції, що може зумовити зниження фертильності. Вважається, що близько 73% проблем з фертильністю спричинені СПКЯ. Крім того, СПКЯ може призвести до інших ускладнень: діабету, ожиріння, метаболічного синдрому. Отже, важливими є точна діагностика та лікування цього стану. Через різноманітність проявів лікування СПКЯ має бути адаптоване до індивідуальних потреб кожної пацієнтки.

Причиною метаболічних розладів є нечутливість тканин до інсуліну, що призводить до гіперінсулінемії. Цей каскад аномалій зумовлює надмірну продукцію андрогенів наднирковиками та яєчниками, що, своєю чергою, спричиняє типові симптоми хвороби. Гіперінсулінемія й інсулінорезистентність (ІР) зумовлюють схильність до ожиріння порівняно зі здоровими жінками загальної популяції. Приблизно в 10% жінок з СПКЯ у віці до 40 років виникає діабет. Жінки з підвищеним рівнем андрогенів особливо схильні до ІР. Для запобігання супутнім захворюванням важливо стежити за станом здоров'я та дотримуватися профілактичних заходів. Одними з найбільш ефективних і економічно вигідних способів лікування СПКЯ й асоційованих станів є фізична активність і правильне харчування.

## Етіопатогенез

Патофізіологія СПКЯ надзвичайно складна та багатофакторна: гормональний дисбаланс, ІР, гіперандрогенія й метаболічні аномалії. Існує багато відомих і невідомих причин СПКЯ, а також різноманітні ознаки та стани, які асоціюються з СПКЯ. Складність полягає ще й у тому, що існує інша, відмінна від СПКЯ хвороба – полікістоз яєчників.

Основною причиною СПКЯ є дефект клітин яєчників, зокрема тека-клітин, що призводить

до гіперпродукції андрогенів. Сприйнятливості до хвороби може бути генетично зумовлена. Поширеність СПКЯ залежить від етнічної приналежності (вища в іспанок, етнічних американок і мексиканок).

Початкові описи СПКЯ підкреслювали, що основною аномалією є підвищене співвідношення лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). Виникнення СПКЯ може бути спричинене підвищеною частотою імпульсів гонадотропін-рилізінг-гормону, який стимулює тека-клітини виробляти андрогени. Крім того, важливими причинами СПКЯ вважаються зниження рівня ФСГ, порушення пізньої лютеїнової та ранньої фолікулярної фаз, ІР жирової тканини та скелетних м'язів, порушення функції β-клітин підшлункової залози й ожиріння.

Через складні взаємодії точні причини СПКЯ зазвичай важко визначити. Проте ожиріння посилює порушення менструального циклу та гіперандрогенію, тоді як зниження маси тіла полегшує клінічні симптоми. Близько 50-70% жінок з СПКЯ мають різний ступінь ІР, яка притаманна особам як з надлишковою, так і з недостатньою масою тіла.

Точні причини СПКЯ не відомі. Вважається, що основну роль відіграє складна взаємодія генетичних, гормональних і зовнішніх чинників. У більшості випадків спостерігається ІР – нездатність організму ефективно використовувати ендокринний

інсулін, який виробляє підшлункова залоза. Накопичення інсуліну призводить до підвищення рівня андрогенів. Ожиріння також здатне підвищити рівень інсуліну та погіршити симптоми СПКЯ. Зазвичай від СПКЯ страждають сестри або мати з дочкою, що вказує на спадковість. Іншою причиною хвороби вважається хронічне запалення. У відповідь на інфекцію або травму лейкоцити виробляють певні речовини, які зумовлюють запалення низького ступеня. За даними досліджень, тривале слабе запалення стимулює продукцію андрогенів полікістозними яєчниками та призводить до серцево-судинних захворювань (ССЗ). У жінок з СПКЯ виявлено кореляції між підвищеними рівнями С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-18 і -6, фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), кількістю лейкоцитів, моноцитарним хемоатрактантним білком-1 і макрофагальним запальним протеїном-1 $\alpha$  порівняно з контрольною групою відповідного віку й індексу маси тіла (ІМТ). Крім того, жінки з СПКЯ мають підвищений рівень кінцевих продуктів глікації та підвищену експресію рецепторів кінцевих продуктів глікації. Ожиріння й гіперінсулінемія посилюють хронічний запальний стан.

## Андрогени

Одним із ключових факторів, які зумовлюють симптоми СПКЯ та розвиток метаболічного синдрому, є надлишок андрогенних гормонів, які здебільшого виробляються яєчниками та наднирковиками. Наднирковозалозна гіперандрогенія спостерігається приблизно у 20-30% жінок з СПКЯ, але не має значущого впливу на асоційовані метаболічні розлади. Крім того, часто відзначається підвищений альдостерон – основний прозапальний гормон. Надмір андрогенів, що виробляються яєчниками, відіграє вирішальну роль у розвитку СПКЯ.

На гіперпродукцію андрогенів у яєчниках впливають локальні (зміни стероїдогенезу) та зовнішні

чинники (гіперінсулінемія). Порівняно з групами контролю в жінок з СПКЯ зазвичай більше фолікулів, ріст яких передчасно зупиняється, коли їхні розміри досягають 5-8 мм. Яєчники переважно збільшені з морфологією «низки перлин» та інтерстиційною гіперплазією теки внаслідок впливу андрогенів. Подібна морфологія спостерігається в жінок зі вродженою гіперплазією надниркових або трансгендерних осіб (від жінки до чоловіка). Дисфункцію яєчників також спричиняє порушення регуляції взаємодії між автокринними й ендокринними чинниками, які відповідають за дозрівання фолікулів. Гіперандрогенія зазвичай асоціюється з локальним збільшенням андрогенних рецепторів.

*Короткий огляд стадій дозрівання фолікула.* Примордіальні фолікули розвиваються під час гестації та складаються з ооцитів, затриманих на стадії мейозу й оточених прегранульозними клітинами. Яєчники жінки піддаються впливу материнського середовища під час гестації. До початку статевого дозрівання яєчники залишаються неактивними. Знання про специфічну морфологію фолікулів яєчників у препубертатному та ранньому пубертатному періодах обмежені. Тканина яєчників у дівчат препубертатного та раннього пубертатного віку демонструє відмінності в морфології фолікула й потенціалі росту. У препубертатному періоді яєчники містять більшу частку аномальних фолікулів, які не ростуть, чого не спостерігається в пубертатному періоді. Значення цього відкриття з погляду фізіологічних наслідків дотепер не з'ясовано (рис. 1).

## Гіперінсулінемія й інсулінорезистентність

Гіперінсулінемія – це стан, коли організм виробляє більше інсуліну, ніж потрібно. ІР – це стан, коли тканини не реагують на інсулін, що виділяється підшлунковою залозою. Поєднання гіперінсулінемії з дисфункцією  $\beta$ -клітин підвищує ризик розвитку різних захворювань, як-от діабет, артеріальна

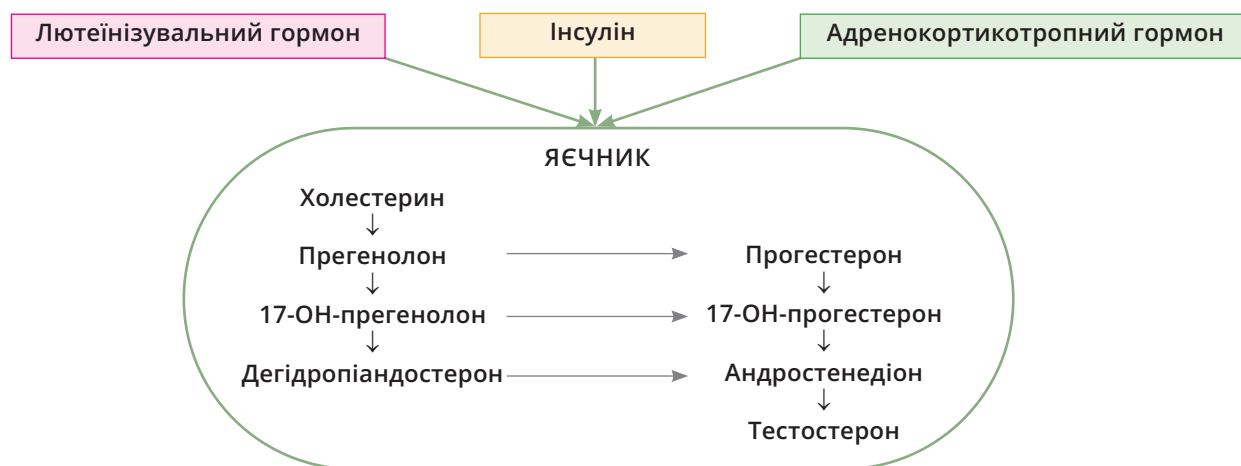


Рис. 1. Біосинтез андрогенів у яєчниках і наднирковиках

гіпертензія, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, атеросклероз і ССЗ. Окрім того, інсулін стимулює тека-клітини яєчників виробляти надмірну кількість тестостерону, що призводить до клінічних симптомів гіперандрогенії, як-от акне, гірсутизм і алопеція.

Фенотип жінок з мутаціями в гені інсулінового рецептора включає ІР, компенсаторну гіперінсулінемію та гіперандрогенію. Проте поширеність таких мутацій у популяції надзвичайно низька. З іншого боку, гіперінсулінемія й ІР часто спостерігаються в пацієнток з СПКЯ.

Жінки з СПКЯ демонструють внутрішню ІР незалежно від ступеня ожиріння чи концентрації андрогенів. Навіть худорляві жінки з СПКЯ мають ознаки ІР, а збільшення ІМТ погіршує стан. Дівчата-підлітки з СПКЯ та нормальною масою тіла демонструють периферичну ІР, підвищений уміст жиру в печінці й порушення мітохондріальної функції м'язів порівняно з однолітками без СПКЯ.

Інсулін відіграє важливу роль у гомеостазі глюкози та ліпогенезі, впливає на метаболізм вуглеводів, жирів і білків, діє як мітогенний гормон. Дія інсуліну реалізується через інсулінові рецептори, які широко представлені в різних тканинах осі гіпоталамус – гіпофіз – яєчники. У стероїдогенних тканинах (яєчники, кора наднирковихів) інсулін посилює ефекти трофічних гормонів, сприяючи стероїдогенезу. Пов'язана з ІР компенсаторна гіперінсулінемія призводить до надмірної секреції андрогенів яєчниками та наднирковиками, одночасно знижуючи печінковий синтез глобуліну, який зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), що спричиняє підвищення рівня циркулювального тестостерону. Отже, СПКЯ характеризується парадоксальною ситуацією, коли печінка, скелетні м'язи та жирова тканина демонструють ІР, а гіпофіз і тканини, що продукують стероїди, зберігають чутливість до інсуліну. Такий парадокс підтверджує диференційна відповідь на інсулін у гранульозо-лютеїнових клітинах, отриманих від жінок з СПКЯ: стимульоване інсуліном поглинання глюкози порушується, але стимульоване інсуліном вироблення прогестерону залишається незмінним.

Значна роль компенсаторної гіперінсулінемії підтверджується покращенням клінічних результатів під впливом інсулінсенситайзерів і зниження маси тіла. Транзиторна ІР і гіперінсулінемія під час раннього статевого дозрівання здатні сприяти чинникам, асоційованим з СПКЯ. Поширеність метаболічного синдрому в жінок з СПКЯ приблизно втричі вища. Хоча узгодженого визначення метаболічного синдрому в підлітків немає, опубліковані критерії для педіатричної популяції ґрунтуються на рекомендаціях для дорослих і включають комбінацію підвищених рівнів тригліцеридів (ТГ), низьких

рівнів холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), рівнів глюкози в крові натще  $\geq 110$  мг/дл (6,1 ммоль/л), збільшення окружності талії та гіпертензії залежно від віку. Результати метааналізу вказують, що ІР пов'язує метаболічні та репродуктивні ознаки СПКЯ, котрі, проте, зумовлені незалежними механізмами. Слід зазначити, що ожиріння посилює симптоми СПКЯ, зокрема ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та метаболічного синдрому.

Первинна гіперінсулінемія може передувати виникненню ІР периферичних тканин. Важливо, що ІР і гіперінсулінемію спричиняють різні генетичні й епігенетичні фактори, пренатальні та постнатальні зовнішні впливи й адаптація до надлишкового споживання поживних речовин.

Доклінічні моделі надають докази асоційованої з гіперінсулінемією дисфункції  $\beta$ -клітин у мавп і овець, які піддавалися внутрішньоутробному впливу андрогенів.

### ○ **Метаболічний синдром**

Діагноз метаболічного синдрому встановлюється за наявності трьох критеріїв, зазначених нижче:

- абдомінальне ожиріння (окружність талії  $>80$  см у жінок,  $>94$  см у чоловіків);
- гіпертригліцеридемія (рівень ТГ  $>1,35$  г/л у жінок,  $>1,6$  г/л у чоловіків);
- зниження ХС ЛПВЩ ( $<50$  мг/дл у жінок,  $<40$  мг/дл у чоловіків) або застосування ліпідознижувальної терапії;
- високий артеріальний тиск ( $>140/90$  мм рт. ст.);
- раніше діагностований діабет або аномальний рівень глюкози (глікемія натще  $>126$  мг/дл, або випадковий рівень глікемії  $>200$  мг/дл, або рівень глюкози через 2 години після їди  $\geq 200$  мг/дл).

Жінки з СПКЯ можуть мати абдомінальне ожиріння та порушення вуглеводного обміну – діабет або предіабетичні стани. Важливо, щоби процес лікування не погіршував порушення вуглеводного обміну.

За відсутності вчасної діагностики та лікування існує ризик додаткових проблем зі здоров'ям. Часто спостерігаються тахікардія, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія, що зрештою призводить до ССЗ. Можливим є хронічне запалення низького ступеня, котре впливає на ендотелій кровоносних судин, підвищуючи ризик ССЗ. Хронічне куріння ще більше підвищує ризик ССЗ у жінок. У 35% жінок з СПКЯ підвищений рівень ТГ, у 68% – знижений рівень ХС ЛПВЩ, у 45% – підвищений артеріальний тиск. Низький рівень ХС ЛПВЩ є чинником ризику ССЗ, оскільки ЛПВЩ відіграє цитозахисну роль в ендотелії кровоносних судин.

Навіть за відсутності ІР і гіперглікемії існує підвищений ризик ССЗ, порушення толерантності до глюкози та ЦД 2-го типу. Зокрема, в дослідженні, де всі учасники з СПКЯ спочатку мали нормальний рівень глюкози, через 6 років у 13% жінок була порушена толерантність до глюкози, а в 16% виник діабет (Norman R. et al., 2001). Отже, діагностика та профілактика порушень вуглеводного обміну потребують особливої уваги.

## Ожиріння

Поширеність ожиріння в осіб з СПКЯ становить 33-88%. Надмір маси тіла може негативно впливати на фертильність і призводити до низки репродуктивних ускладнень (порушення менструального циклу, ановуляція, зниження фертильності, викидні). Отже, щоб покращити потенціал фертильності та загальну якість життя, важливо контролювати масу тіла вже на ранніх стадіях СПКЯ.

Гіперандрогенія відіграє вирішальну роль у розвитку абдомінального ожиріння в жінок з СПКЯ будь-якого віку. Хоча деякі дослідження повідомляють про негативний зв'язок між ожирінням і рівнем андрогенів у плазмі крові, більшість літературних джерел указує, що гіперандрогенія спричиняє збільшення маси тіла. Надлишок андрогенів може індукувати апоптоз, автофагію, мітохондріальну дисфункцію та стрес ендоплазматичного ретикулулу в гранульозних клітинах і ооцитах, зумовлюючи СПКЯ.

Вплив андрогенів має гендерні особливості. У чоловіків передача сигналів андрогенів стимулює прихильність поліпотентних мезенхімальних стовбурових клітин до міогенної лінії, пригнічуючи адаптогенну лінію. Нокдаун андрогенних рецепторів у самців мишей зумовлює пізній початок вісцерального ожиріння та посилення ліпогенезу в жировій тканині й печінці. Механізми впливу андрогенів на жирові клітини в жінок недостатньо вивчені. За даними досліджень, надмір андрогенів може прямо посилити проліферацію вісцеральних преадипоцитів і спричиняти накопичення ліпідних крапель. Андрогени також здатні пригнічувати диференціювання підшкірних мезенхімальних стовбурових клітин і впливати на поляризацію макрофагів. Окрім того, андрогени та жирова тканина можуть створювати хибне коло, коли жирова тканина діє як постачальник і модулятор гормонів. Локальна активація андрогенів у жировій тканині може відігравати більш значущу роль у збільшенні жирової маси, ніж підвищення рівнів циркулювальних андрогенів. Загалом надмір андрогенів і жирової тканини відіграє вирішальну роль у патогенезі ожиріння (особливо абдомінального) в жінок з СПКЯ. Вплив андрогенів поширюється за межі яєчників,

спричиняючи такі метаболічні розлади, як ССЗ, ЦД 2-го типу, хронічна хвороба нирок і пов'язані з ожирінням ускладнення.

## ДІАГНОСТИКА

Для встановлення діагнозу СПКЯ використовуються різні діагностичні критерії, підсумовані в таблиці.

ТАБЛИЦЯ. Діагностичні критерії СПКЯ

| Діагностичні критерії                                                             | Роттердамські критерії, 2003 | Національний інститут здоров'я, 2009 | Товариство надлишку андрогенів, 2006 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Гіперандрогенія                                                                   | Так                          | Так                                  | Так                                  |
| Виключення інших причин надлишку андрогенів                                       | Ні                           | Так                                  | Ні                                   |
| Порушення овуляції                                                                | Так                          | Так                                  | Ні                                   |
| Дисфункція яєчників (оліго-, ановуляція) та/або полікістоз яєчників за даними УЗД | Ні                           | Ні                                   | Так                                  |
| Кіста одного яєчника чи об'єм яєчника >10 мл                                      | Так                          | Ні                                   | Ні                                   |
| Кількість критеріїв для діагнозу                                                  | 2 з 3                        | 3 з 3                                | 2 з 2                                |

Примітка. УЗД – ультразвукове дослідження.

Найчастіше використовуються Роттердамські критерії, за якими діагноз СПКЯ потребує двох із трьох зазначених умов: 1) гіперандрогенія, виявлена під час клінічного та/або біохімічного обстеження; 2) порушення овуляції; 3) наявність  $\geq 12$  кіст в одному яєчнику або об'єм яєчника >10 мл. За Роттердамськими критеріями СПКЯ класифікується на чотири фенотипи:

- 1) класичний – характеризується гіперандрогенією, порушенням овуляції та полікістозом яєчників за даними УЗД (НОР);
- 2) з гіперандрогенією та порушенням овуляції, але нормальним результатом УЗД яєчників (НО);
- 3) з гіперандрогенією та полікістозом яєчників за даними УЗД без порушень овуляції (НР);
- 4) з порушенням овуляції та полікістозом яєчників без ознак гіперандрогенії (ОР).

Окрім Роттердамських критеріїв, існує ще два визначення СПКЯ. Товариство надлишку андрогенів (2006) вважає основним розладом гіперандрогенією в поєднанні з одним з інших Роттердамських критеріїв. Критерії Національного інституту здоров'я (2009) включають ідентифікацію клінічно

або біохімічної гіперандрогенії та хронічних порушень овуляції за умови виключення інших захворювань (синдрому Кушинга, вродженої гіперплазії надниркових і андрогенсекретувальних пухлин).

Незважаючи на очевидну чіткість критеріїв, етіологія СПКЯ залишається невідомою, а стандартизовані протоколи лікування ще не створені. Отже, СПКЯ надалі є предметом активного вивчення та наукових досліджень. Нижче розглядатимуться ймовірні причини й потенційні наслідки СПКЯ, а також прийнятні на сьогодні та нові підходи до лікування.

## СИМПТОМИ, ОЗНАКИ Й УСКЛАДНЕННЯ

Симптоми СПКЯ дуже індивідуальні, тобто не всі симптоми обов'язково присутні в кожному конкретному випадку. До найпоширеніших симптомів та ускладнень СПКЯ належать:

- зниження фертильності й порушення менструального циклу, що проявляється нерегулярними/болісними/рясними менструаціями: в жінок часто є аменорея (відсутність менструацій) або олігоменорея (рідкісні менструації). Ці аномалії можуть спричиняти зниження фертильності (важко завагітніти), що трапляється в 73-74% випадків;
- гірсутизм: підвищення рівня андрогенів призводить до надмірного росту волосся, особливо на обличчі, грудях, спині чи животі. Гірсутизм уражає 85-90% жінок з СПКЯ;
- акне: особлива схильність у підлітковому віці;
- жирні шкіра та волосся;
- зміщення назад лінії росту волосся або облісіння;
- знижений тембр голосу.

Інші можливі клінічні симптоми СПКЯ включають такі:

- надмір маси тіла: хоча в певної частки жінок з СПКЯ маса тіла нормальна, її надмір погіршує симптоми, збільшує ризик метаболічних розладів і негативно впливає на фертильність. Ожиріння або надмірна маса тіла виявляються в 40-60% жінок з СПКЯ, спричиняючи метаболічні розлади та підвищуючи ризик розвитку ССЗ;
- зміна форми тіла;
- артеріальна гіпертензія;
- гіперглікемія.

Крім того, часто спостерігаються такі ознаки:

- темна пігментація шкіри паху, заднього проходу та пахв;
  - чутливість грудей;
  - тяга до їжі/солодкого;
  - проблеми зі сном або розлади сну.
- Із СПКЯ асоціюються такі порушення:
- ЦД 2-го типу: поширеність у 3-7 вища, ніж у загальній популяції;
  - метаболічний синдром (близько 40% жінок з СПКЯ);
  - дисліпідемія, особливо високий рівень холестерину або ТГ;
  - артеріальна гіпертензія: близько 20% жінок (рис. 2).

Притаманна СПКЯ хронічна гіперандрогенемія може призводити до виникнення гормонозалежних пухлин, зокрема ендометрію, молочної залози або яєчників.

Під час гінекологічного й ультразвукового огляду можуть спостерігатися збільшені та болючі яєчники. На температурних графіках можливі сплюснені або гіпотермічні моделі. У крові часто виявляються

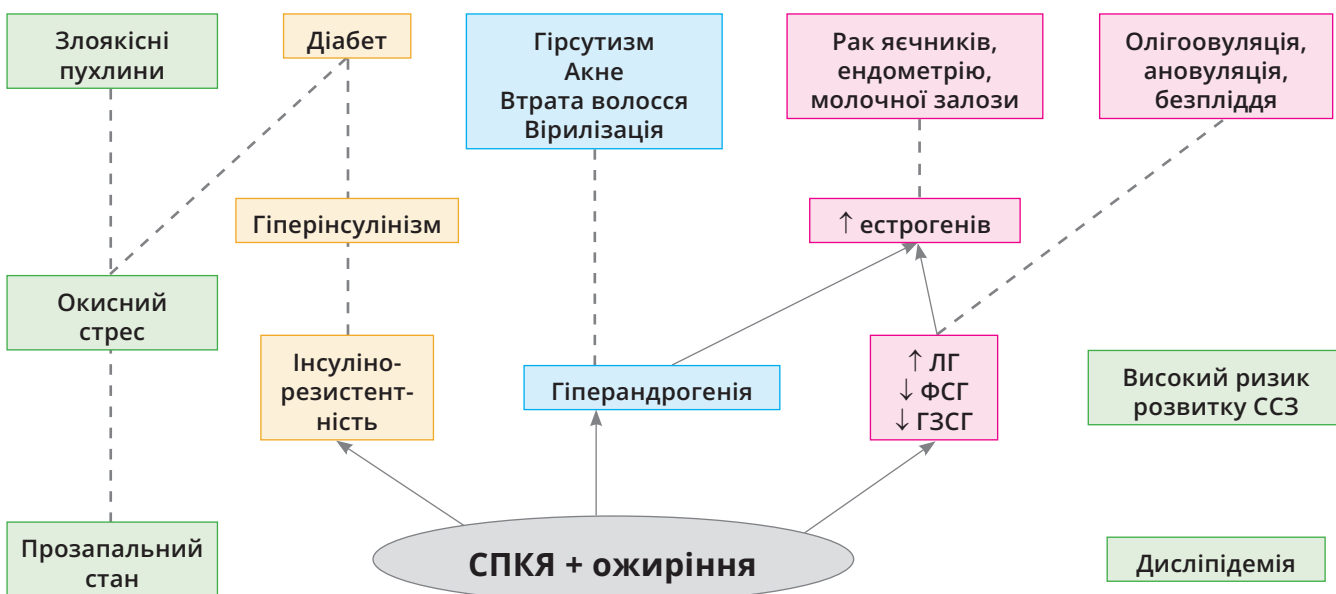


Рис. 2. Симптоми, ознаки та хвороби, притаманні СПКЯ

гіпертригліцеридемія та збільшена фракція ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ).

Для оцінювання ризику виникнення діабету жінкам з ожирінням і СПКЯ рекомендовано проводити стандартний оральний глюкозотолерантний тест, який не показаний жінкам з нормальною масою тіла. За стандартами Польської діабетичної асоціації, жінки з діагнозом СПКЯ вважаються групою ризику виникнення діабету.

## ○ Психічне здоров'я

Встановлено, що СПКЯ негативно впливає на психічний добробут і підвищує ризик депресії. Існує також тісний зв'язок між СПКЯ та психічними розладами. У жінок з СПКЯ вища поширеність депресії, біполярних розладів і розладів харчування, як-от булімія, анорексія, неспецифічні харчові розлади. Ці проблеми суттєво впливають на якість життя. Кожна людина має почуватися комфортно у власному тілі, приймати й цінувати себе, підкреслюючи свої сильні сторони та якості. Гормональні зміни, які проявляються в зовнішності, здатні порушити самооцінку та самосприйняття, що особливо небезпечно для молодих дівчат, які ще формують власну систему цінностей і вчать приймати

себе під час переходу до дорослого життя. Видимі зовнішні прояви можуть призводити до зривів, депресії та суїцидальних думок, впливають на психосексуальний розвиток дівчат. Тому важливо надавати психологічну допомогу за потреби. Жінки з гірсутизмом демонструють вищий рівень тривоги та мають вищий ризик виникнення соціальних фобій. Вони описують своє тіло як «в'язницю, котра позбавляє їх особистості» та використовують дуже зневажливі терміни для самооцінки. Психічне здоров'я є важливим аспектом загального добробуту, а метаболічні й ендокринні розлади, пов'язані з коливаннями маси тіла, здатні сильно впливати на самооцінку, потенційно призводячи до психічних розладів. Жінки часто вдаються до альтернативних дієт, зазвичай дуже обмежувальних і шкідливих для організму, що може призвести до харчових розладів.

Зниження фертильності також негативно позначається на психіці, призводить до розчарування, депресії та труднощів у прийнятті себе, адже з раннього віку жінок готують і соціалізують до ролі матері. Проблеми з народженням дітей негативно позначаються на психічному здоров'ї. Діагноз зниження фертильності спричиняє психологічний дистрес («стрес безпліддя»).



Далі буде.

## Література

Stańczak N.A., Grywalska E., Dudzińska E. The latest reports and treatment methods on polycystic ovary syndrome. Ann. Med. 2024 Dec; 56 (1): 2357737. doi: 10.1080/07853890.2024.2357737.