

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ РОЗПОВСЮДЖЕНИХ ФОРМ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ЧАСТИНА 1

ВСТУП

Гіперандрогенії (hyperandrogenism/androgen excess) – гетерогенна група патологій, що характеризується підвищеними рівнями циркулюючих андрогенів та/або наявністю клінічних проявів їх біологічних ефектів [1]. Загальна частота гіперандрогенії (ГА) у жіночій популяції в середньому становить 8% [2]. Підвищення рівнів андрогенів може бути зумовлене різними, не завжди відомими факторами і реалізовуватися за допомогою різних механізмів [3]. Присутність ГА в організмі жінки в більшості випадків чинить негативний вплив на фертильність і обмін речовин [4].

Основними джерелами андрогенів в жіночому організмі є яєчники і надниркові залози, активні форми андрогенів здебільшого утворюються з неактивних попередників в тканинах-мішенях; периферична конверсія одних активних форм в інші відбувається в основному в шкірі, волосяних фолікулах, жировій та м'язовій тканинах [3] (табл. 1).

Тестостерон, що циркулює в крові, поділяється на вільний (не зв'язаний з білком, 1–4% від загального); зв'язаний із глобуліном, що зв'язує статеві стероїди (СЗГ) (60–70%) та зв'язаний із альбуміном (слабко зв'язаний тестостерон) (25–40%). Вільна і слабко зв'язані форми складають пул біодоступного тестостерону, зв'язаний тестостерон, у свою чергу, не є активним [5] (рис. 1). Рівень СЗГ залежить від багатьох факторів – концентрації естрогенів та глюкокортикоїдів, гормонів щитоподібної залози, функції печінки [6] (рис. 1).

ВИДИ ГА ТА СУПРОВОДЖУВАНІ НИМИ СТАНИ І ПАТОЛОГІЇ

Дуже умовно (оскільки в більшості випадків має місце комбінація кількох механізмів підвищення рівнів андрогенів) за походженням ГА поділяють на:

- істинні наднирникові або яєчникові – гіперсекреція андрогенів яєчниками або наднирниками;
- периферичні/рецепторні – надмірне утворення ДГТ через підвищену активність 5 α -редуктази в шкірі і чутливість рецепторів;
- ятрогенні – при прийомі препаратів з прямим андрогенним ефектом або таких, що збільшують біодоступність андрогенів;
- транспортні – при недостатньому синтезі печінкою СЗГ;
- вторинні – розвиток ГА на фоні інших патологічних процесів (гіперінсулінемії, гіперпролактинемії, гіпотиреозу тощо).

О.А. БУРКА

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА»
ORCID: 0000-0003-0133-9885

Т.М. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., ст. науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА»
ORCID: 0000-0002-3003-3650

Контакти:

Бурка Ольга Анатоліївна
Медична лабораторія «ДІЛА»
01042, Київ, Саксаганського, 67б
тел.: +38 (044) 201 59 80
e-mail: olga.burka@dila.com.ua

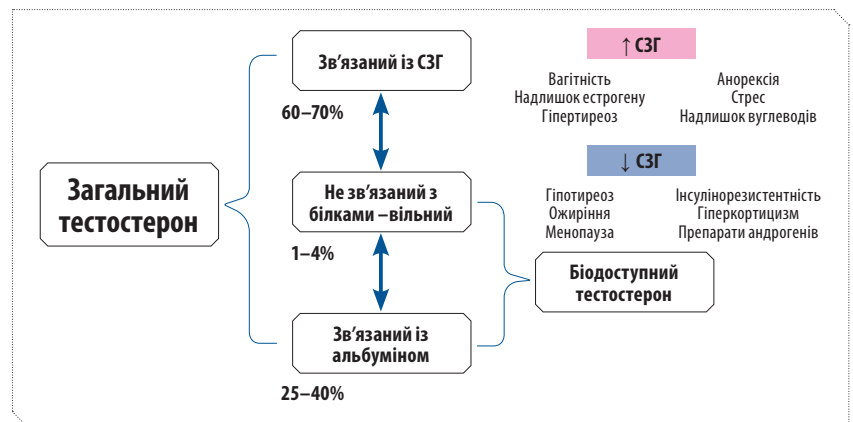


Рисунок 1. Біодоступність тестостерону

Таблиця 1. Джерела та біологічна роль андрогенів в організмі жінок репродуктивного віку

Гормон	Біологічна роль	Тека-клітини яєчників	Кора наднирників	Периферична конверсія
17-оксипрогестерон	Попередник синтезу кортизолу та тестостерону в наднирниках	-	100%	-
Дигідроепіандростендіон-сульфат (ДГЕА-с)	Основний наднирниковий андроген, попередник синтезу тестостерону	-	100%	-
Тестостерон	Активний андроген	25%	25%	50%
Андростендіон	Попередник синтезу тестостерону в наднирниках і яєчниках	50%	50%	-
Дигідротестостерон (ДГТ)	Активний метаболіт тестостерону	-	-	100%
Андростендіолу глюкуронід	Попередник синтезу ДГТ в периферичних тканинах	-	-	100%

ГА, що розвивається шляхом дії різних механізмів, супроводжує досить широкий спектр захворювань і станів, представлених у таблиці 2. З таблиці видно, що більшість захворювань супроводжуються змішаними формами ГА, з основним джерелом і додатковими або вторинними. При цьому внесок тих чи інших джерел ГА при змішаних формах може змінюватися з плином часу і в залежності від впливу екзогенних або ендогенних факторів.

Часто важливою складовою ГА є переважання вільної форми тестостерону за рахунок зниженого синтезу СЗГ [6, 7]. Через усе це необхідний диференційований і зважений підхід до лабораторної діагностики ГА при різних захворюваннях, особливо в ситуаціях, коли спостерігається порушення жіночої фертильності.

РОЗПОВСЮДЖЕНІ ПАТОЛОГІЇ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ГА І ВПЛИВАЮТЬ НА ЖІНОЧУ ФЕРТИЛЬНІСТЬ

До поширених ГА, що впливають на жіночу фертильність і пов'язані з підвищеними позитивними метаболічними ризиками, відносяться:

■ **СПКЯ** – поліморфна за етіологією, патогенезом і клінічним проявами патологія з переважанням яєчникового джерела гіперсекреції андрогенів, найпоширеніша ендокринопатія (до 6–15% в популяції в залежності від діагностичних критеріїв). У 65–85% жінок із клінічними або біохімічними ознаками ГА в результаті обстеження виявляється СПКЯ. Втім, слід пам'ятати і про існування нормоандрогенних форм СПКЯ [33–35].

■ **Некласичні форми вродженої гіперплазії кори наднирників (ВГКН)** – клінічно дуже схожа з СПКЯ, але суттєво відмінна за патогенезом патологія, за якої джерелом гіперсекреції андрогенів є кора надниркових залоз внаслідок генетичного дефекту ферментів, що беруть участь в утворенні кортизолу. Частота цієї патології сягає 0,1% в популяції і близько 5% серед жінок з гіперандрогенією. З огляду на вже зазначену клінічну схожість із СПКЯ і певні принципово відмінні методи лікування, некласичні форми ВГКН є першою патологією для диференціальної діагностики при обстеженні пацієнтки з підозрою на СПКЯ [13, 14].

■ **Стани, що супроводжуються оліго-/ановуляцією і вторинною ГА (гіперпролактинемія, гіперкортицизм, гіпотиреоз тощо)** – у цих ситуаціях ГА не є основною причиною порушення фертильності, а її корекція зводиться до лікування основного захворювання, в зв'язку з чим у даній публікації вони будуть розглянуті лише в контексті диференціальної діагностики [24].

Сучасні підходи до діагностики СПКЯ

На сьогоднішній день найбільш актуальним керівним документом є Рекомендації міжнародних заснованих на доказах настанов з діагностики і менеджменту СПКЯ (Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome), опубліковані в журналі Human Reproduction у 2018 р. [35]. У розробці документу взяли участь експерти таких провідних професійних асоціацій, як Національна рада зі здоров'я та медичних досліджень Австралії (Australian National Health and Medical Research

Council), Американське товариство репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine, ASRM), Європейське товариство з репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE), а також представники 35 організацій-партнерів. Документ складається з 6 розділів (скринінг, діагностика, оцінка пов'язаних із СПКЯ ризиків відповідно до періоду життя; частота, діагностика та лікування станів порушення емоційного благополуччя; спосіб життя, фармакологічна терапія проявів СПКЯ, не пов'язаних із фертильністю, лікування неплідності).

Незважаючи на визнану професійними товариствами гостру необхідність в удосконаленні діагностичних критеріїв СПКЯ, на сьогоднішній день рекомендовано користуватися критеріями 2003 р. (поєднання щонайменше двох із трьох критеріїв: оліго-/ановуляція; полікістозний морфотип яєчників; клінічна або біохімічна ГА) з виділенням фенотипової форми (табл. 3):

- повний або класичний фенотип: оліго-/ановуляція + ГА + УЗ ознаки полікістозних яєчників;
- неповний класичний фенотип: ГА і хронічна ановуляція без УЗ ознак СПКЯ;
- овуляторна форма: ГА + УЗ ознаки полікістозних яєчників;
- нормоандрогенні форми: оліго-/ановуляція + УЗ ознаки СПКЯ.

Виділена фенотипова форма впливає на обсяг диференціальної діагностики, життєві ризики, фертильність і відповідно менеджмент захворювання (табл. 3).

Згідно з рекомендаціями 2018 р. [35], протягом 8 років від початку менархе діагностичний критерій полікістозного морфотипу яєчників при УЗД не використовується через високу частоту мультифолікулярних яєчників.

Сучасні підходи до лабораторної діагностики СПКЯ

Оскільки у відповідності до чинних діагностичних критеріїв СПКЯ є діагнозом виключення [35] і представлений різними фенотиповими формами (див. табл.3), які супроводжуються різним ступенем метаболічних і кардіоваскулярних ризиків, а також різним ступенем зниження фертильності, лабораторна діагностика СПКЯ включає:

- дослідження для виключення інших причин ГА та оліго-/ановуляції (диференціальна діагностика СПКЯ);
- дослідження для підтвердження діагнозу СПКЯ відповідно до критеріїв (визначення біохімічної ГА);
- додаткові дослідження для діагностики СПКЯ, особливо нормоандрогенних форм;
- дослідження для діагностики метаболічних ускладнень СПКЯ.

Дослідження для виключення інших причин ГА і ановуляції

За наявності ГА до диференціального ряду СПКЯ в першу чергу входить ВГКН, також слід виключити наявність андроген-продукуючих пухлин, гіпертекоз яєчників, гіперкортицизм, акромегалію, гіперпролактинемію, гіпо-/гіпертиреоз. Для нормоандрогенних форм необхідно проводити диференціальну діагностику з іншими патологіями, що супроводжуються порушеннями менструального циклу (МЦ) і ановуляцією: гіперпролактинемією, передчасною яєчникомовою недостатністю, гіпоталамічною аменореєю.


Таблиця 2. Захворювання та стани, що супроводжуються ГА

Тип ГА	Захворювання/стан	Розповсюдженість і зв'язок з ГА	Основне джерело гіперсекреції андрогенів	Механізми розвитку ГА
Істинні	СПКЯ*	5–15% в жіночій популяції, у ≈ 70% випадків супроводжується клінічними та/або біохімічними ознаками ГА	Яєчники*	Точно невідомі, ймовірно, відрізняються в залежності від фенотипової форми (див. рис. 2). Поступаються такі механізми: ↑ активність нейронів гонадотропін-релізінг-гормону → гіперплазія тека-клітин → ↑ синтезу андрогенів яєчниками [8]; генетично детерміновані стероїдогенні дефекти яєчників, наднирників, метаболічних ефектів інсуліну [9]; ↑ рівня інсуліну → ↑ чутливості тека-клітин до лютеїнізуючого гормону (ЛГ) → ↑ їхньої стероїдогенної активності → ↑ синтезу андрогенів яєчниками [10–12]
	Некласичні форми ВГКН	0,1% в популяції, але в 5% жінок з ГА	Наднирники	Гіперсекреція тестостерону і ДГЕА-с наднирниками внаслідок генетично детермінованої недостатності частіше ферменту 21-гідроксилази, рідше 17-гідроксилази, 11-гідроксилази [13, 14]
	Андроген-продукуючі пухлини яєчників або наднирників	Пухлини наднирників – 2 нових випадки на млн населення на рік, яєчників – ≤ 1% в популяції	Яєчники/наднирники відповідно до локалізації пухлини	Гіперсекреція андрогенів пухлинними клітинами [15, 16]
	Гіпертекоз яєчників	≈ 1% серед пацієнок із ГА в репродуктивному віці	Яєчники	Гіперсекреція тестостерону гіперплазованими тека-клітинами яєчників [17]
Периферичні	Ідіопатичний гірсутизм, андрогенетична алопеція**	Гірсутизм – 10% в популяції, алопеція – 19% в популяції	Надмірне утворення ДГТ через підвищену активність 5α-редуктази в шкірі, ↑ чутливості рецепторів	Надмірне утворення ДГТ через підвищену активність ферменту 5α-редуктази [18, 19]
Вторинні	Гіперпролактинемія	ГА у 50–67% жінок із гіперпролактинемією	Яєчники Дефіцит СЗГ	↓ синтезу СЗГ печінкою, стимуляція синтезу ДГЕА-с [20], гіперінсулінемія → ↑ ЛГ → гіперсекреція тестостерону тека-клітинами [21, 22] ↑ фракції вільного інсуліноподібного фактора росту 1-го типу (ІФР-1) [23] Можлива вторинна гіперпролактинемія на фоні ГА [24]
	Гіпотиреоз	У 36% жінок із гіпотиреозом – ознаки ГА	Яєчники Дефіцит СЗГ	↓ синтезу СЗГ печінкою [22] + механізми при гіперпролактинемії
	Гіперкортицизм	У 70–80% жінок із гіперкортицизмом – ГА	Яєчники Дефіцит СЗГ	↓ синтезу СЗГ печінкою, гіперінсулінемія, ↑ фракції вільного ІФР → ↑ ЛГ → гіперсекреція тестостерону тека-клітинами [25]
	Акромегалія	У 40–80% жінок з акромегалією – ГА	Яєчники	↑ вільного ІФР-1, інсулінорезистентність → ↑ ЛГ → гіперсекреція тестостерону тека-клітинами [26]
	Ожиріння	Від 10 до 35% в різних популяціях. Зв'язок із ГА залежить від типу ожиріння (андроїдне, гіноїдне)	Яєчники Дефіцит СЗГ	↓ синтезу СЗГ печінкою, інсулінорезистентність [27]
	Менопауза	–	Яєчники Дефіцит СЗГ	↓ синтезу СЗГ печінкою, високі рівні гонадотропнів → гіперсекреція тестостерону яєчниками [28]
Транспортні	Захворювання печінки, що супроводжуються зниженням білок-синтезуючої функції	–		↓ синтезу СЗГ печінкою [6, 7]
Ятрогенні	Приєм препаратів із андрогенним ефектом	–	Анаболічні стероїди, прогестини з андрогенною активністю, даназол, вальпроати [29]	

* Яєчник є основним джерелом андрогенів при СПКЯ, проте часто відзначаються й елементи надниркової та транспортної ГА [30, 31].

** Рекомендовано застосовувати термін «випадіння волосся за жіночим типом» замість раніше вживаних термінів «алопеція», «андрогенетична алопеція» [32].

Таблиця 3. Фенотипові форми СПКЯ

Клінічна та/або біохімічна ГА	Діагностичні критерії СПКЯ		Фенотипова форма СПКЯ	Частота метаболічних ускладнень та вираженість клінічних проявів
	Оліго-/ановуляція	Полікістозний морфотип яєчників за УЗ ознаками		
+	+	+	Класична	
+	+	–	Класична неповна	
+	–	+	Некласична овуляторна	
–	+	+	Некласична нормаандрогенна	

СПКЯ все ще є діагнозом виключення, через що проведення представленого в таблиці 4 обсягу диференціальної діагностики є обов'язковим для постановки діагнозу.

Діагностика ГА при СПКЯ

У лабораторній діагностиці гіперандрогенної складової СПКЯ необхідно враховувати комплексну природу патогенезу ГА при СПКЯ, що полягає в розвитку надлишку андрогенів за рахунок їхньої як яєчкової, так і наднирни-

кової (в 30% випадків підвищений рівень ДГЕА-с асоціюється зі зміною рівнів інших гормонів, а в 10% випадків – тільки з ДГЕА-с) гіперсекреції, а також коливань біодоступної фракції в залежності від рівня СЗГ (транспортна ГА).

Згідно з рекомендаціями 2018 р. [35], зважаючи на існуючі обмеження прямих методів визначення рівнів андрогенів у жінок, оптимальними лабораторними дослідженнями для оцінки ГА при СПКЯ є ІВТ та розрахований показник вільного тестостерону. За допомогою визна-

чення лише показника загального тестостерону можливо виявити ГА тільки у 20–30% жінок із СПКЯ, тоді як за допомогою ІВТ та вільного тестостерону – в 50–60%. Рекомендовано використовувати результати розрахунків, виконані лабораторією [35].

Андростендіон та ДГЕА-с можуть використовуватись в процесі діагностики ГА, особливо в тих випадках, коли показники загального та вільного тестостерону знаходяться в межах норми.

Визначення рівнів андрогенів на фоні прийому комбінованих гормональних контрацептивів є неінформативним внаслідок їхнього впливу на синтез СЗГ і гонадотропнів. У разі необхідності дослідження андрогенного статусу жінки, яка приймає комбінований гормональний контрацептив, його можна проводити щонайменше через 3 місяці після відміни препарату [35].

Визначення наявності біохімічної ГА особливо важливе

для жінок зі слабо вираженими або відсутніми клінічними симптомами.

При значному (в 3 і більше разів) підвищенні рівнів андрогенів (загального тестостерону/ДГЕА-с) необхідно виключити пухлинний генез ГА.

Оскільки рівень тестостерону може бути вищим у середині МЦ, в жінок із регулярними менструаціями рекомендовано проводити дослідження в ранню фолікулярну фазу, при цьому вранішні рівні є найбільш інформативними [35].

При інтерпретації результатів дослідження андрогенів слід орієнтуватись виключно на референсні показники лабораторії, в якій проводилось дослідження, оскільки референсні межі для непрямих методів мають велику варіабельність в залежності від використовуваних тест-систем. Норми, які надаються лабораторією, мають базуватись на результатах обстеження фенотипово однорідної популяції з урахуванням віку і стадій пубертату [35].

Таблиця 4. Диференціальна діагностика СПКЯ

Діагностичний критерій	Диференціювати з	Дослідження та особливості інтерпретації	Особливості клінічної картини, анамнезу, додаткові методи дослідження
Оліго-/ановуляція	Гіперпролактинемія	↑ пролактин, макропролактин – в нормі	МРТ гіпофіза [36]
	Гіпотиреоз	↑ тиреотропний гормон	УЗ щитовидної залози [37]
	Передчасна яєчникова недостатність	↑ фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) ↓ антимюллерів гормон (АМГ) (крім аутоімунної форми та синдрому резистентності до гонадотропнів) ↓ інгібін В ↓ естрадіол	Знижена за даними УЗД кількість антральних фолікулів, окрім аутоімунних форм та синдрому резистентності до гонадотропнів [38]
	Гіпоталамічна аменорея	↓ ФСГ ↓ лютеїнізуючий гормон (ЛГ) ↓ естрадіол	Стрес ↓ маси тіла Анорексія/булімія УЗ ознаки гіпофункції яєчників [39]
Гіперандрогенія	Некласичні форми ВГКН	↑ або в нормі 17-оксигідропрогестерон на 3–5 день МЦ до 8 ранку ДГЕА-с частіше в нормі Позитивний тест із адренкортикотропним гормоном	Дуже схожа з СПКЯ клінічна картина Раннє пубархе, адренархе Генетичне обстеження (Val281Leu та інші менш поширені мутації хромосомної ділянки 6p21.3) [14, 40]
	Андроген-продукуючі пухлини яєчників, наднирників	↑ тестостерон загальний або ДГЕА-с в 3–5 і більше разів	Пізній початок і швидке наростання симптомів Підтвердження діагнозу за допомогою МРТ [15]
	Гіперкортицизм	↑ кортизол добової сечі двічі ↑ нічний кортизол у сніні двічі Позитивний дексаметазонова проба ранковий показник > 1,8 нмоль/л	Пізній початок симптомів, ↑ артеріальний тиск та інші симптоми гіперкортицизму [24]
	Гіпертекоз яєчників	↑ тестостерон загальний ≥ 150 нг/мл	Найчастіше в перименопаузі та супроводжується симптомами вірилізації, гіперінсулінемії УЗ ознаки полікістозного морфотипу яєчників МРТ [22]
	Акромегалія	↑ гормон росту ↑ ІФР-1	Вісцеромегалія МРТ Рентгенографія стопи [26]
	Ідіопатичний гірсутизм, андрогенетична алопеція (втрата волосся за жіночим типом)	↑ ДГТ ↑ Андростендіолу глюкуронід Тестостерон загальний у нормі Індекс вільного тестостерону (ІВТ) у нормі СЗГ у нормі Андростендіон у нормі	Сімейний анамнез Відсутність інших діагностичних критеріїв СПКЯ [41]
	Полікістозні яєчники	Мультифолікулярні яєчники як варіант норми	Зміни відсутні
Полікістозний морфотип як наслідок ВГКН, гіперпролактинемії, гіперкортицизму, гіпотиреозу та інших ендокринопатій		Зміни рівнів гормонів відповідно до нозології	Відповідні клінічні та анамнестичні дані [24]

Доступні дослідження для оцінки ГА представлені в таблиці 5.

В 2017 році Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration, FDA) США видано рекомендації щодо попередження інтерферуючого впливу препаратів біотину на перебіг лабораторних досліджень.

Встановлено, що прийом біотину (вітамін B₇) може значно впливати на результати лабораторних досліджень гормонів.

У багатьох лабораторних тест-системах використовується технологія на основі біотину. Оскільки біотин входить до великої кількості вітамінних комплексів та косметичних засобів, майже неможливо виключити присутність його супрафізіологічних концентрацій в організмі будь-якого індивіда.

МЛ ДІЛА використовує біотин-незалежні методики імуноаналізу для попередження інтерферуючого впливу препаратів біотину на хід лабораторних досліджень.

Враховуючи складний патогенез СПКЯ, для встановлення факту наявності ГА та проведення диференціальної діагностики доцільне визначення наступних показників: рівня активних андрогенів (загальний тестостерон), їхніх попередників (ДГЕА-с, андростендіон, 17-оксипрогестерон) та вільної фракції розрахунковим методом (ІВТ) (табл. 5).

Додаткові лабораторні дослідження в діагностиці СПКЯ

Окремий розділ рекомендацій 2018 р. [35] присвячений доцільності використання АМГ в лабораторній діагностиці СПКЯ.

Протягом останніх років багато наукових груп досліджували можливість використання АМГ як альтернативи УЗ критерію діагностики СПКЯ [43, 44].

АМГ синтезується преантральними і антральними фолікулами яєчників до стадії малих антральних (4–6 мм), його основна роль у фізіологічному оваріальному МЦ – пригнічення ФСГ-залежної стадії росту малих фолікулів в когорті, що пішла в ріст, і підтримці росту домінантного фолікула. У нормі АМГ є маркером оваріального резерву [45].

Численними дослідженнями було встановлено, що при СПКЯ рівні АМГ в 2–3 рази вищі, ніж у здорових жінок, але

не тільки внаслідок більшої кількості дрібних преантральних фолікулів, а й за рахунок підвищеної його продукції кожним фолікулом [46]. Також була виявлена кореляція рівня АМГ з ГА та інсулінорезистентністю [47–49]. Причини гіперсекреції АМГ фолікулами жінок із СПКЯ поки до кінця не вивчені.

Авторами рекомендацій 2018 р. був проведений метааналіз наявних досліджень, присвячених використанню АМГ як діагностичного критерію СПКЯ, результати якого продемонстрували значну гетерогенність обстежених популяцій і на даний час відсутність можливості встановлення чітких граничних рівнів АМГ як діагностичного маркера СПКЯ [35]. Таким чином, **рівень АМГ поки що не може використовуватись як альтернатива УЗ діагностиці полікістозного морфотипу яєчників. Проте АМГ може розглядатися як один із додаткових діагностичних маркерів СПКЯ, особливо в разі нормоандрогенних фенотипів** (частота яких досягає 20%), а також як прогностичний маркер ефективності стимуляції овуляції в природному МЦ (зворотна залежність) і можливості розвитку синдрому гіперстимуляції при допоміжних репродуктивних технологіях (пряма залежність) [46, 50, 51]. Слід пам'ятати, що багаторазове підвищення рівня АМГ є маркером деяких форм пухлин яєчників [52].

Наразі дослідження в області застосування АМГ для діагностики СПКЯ тривають. Додаткові лабораторні методи діагностики СПКЯ наведені в таблиці 6.

Обстеження жінок із СПКЯ

для профілактики кардіометаболічних ризиків

Одним із ключових завдань сучасного менеджменту СПКЯ є профілактика метаболічних і кардіоваскулярних ризиків, частота розвитку яких протягом життя підвищена в пацієнток як із абдомінальним ожирінням, так і з нормальною масою тіла: цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання [53]. Друга частина цього огляду, яка буде опублікована в наступному номері журналу «Репродуктивна ендокринологія», розгляне питання клініко-лабораторного моніторингу метаболічних ускладнень та діагностики частої супутньої патології в жінок із СПКЯ.

Таблиця 5. Діагностика ГА при СПКЯ

Лабораторне дослідження	Зміни показників та особливості інтерпретації при СПКЯ
Тестостерон загальний	↑ у 30–60% випадків. Значне підвищення спостерігається рідко. При підвищенні вдвічі та більше – виключати пухлинний генез ГА.
ІВТ = тестостерон загальний/СЗГ x100%	↑ більш ніж у 70% випадків. Рекомендоване дослідження для визначення ГА при СПКЯ [35].
СЗГ	↓ більш ніж у 70% випадків, використовується для розрахунку ІВТ.
Андростендіон	↑ у 30–50% випадків, при цьому в 30% може спостерігатися підвищення тільки андростендіону [42].
ДГЕА-с	↑ у 30% випадків. Для СПКЯ характерне незначне зростання. В 10% підвищений лише ДГЕА-с [42]. ! Саме по собі ↑ ДГЕА-с не є підставою для встановлення діагнозу ВГКН (див. диференціальну діагностику ВГКН, табл. 4).
Тестостерон вільний	↑ в 70% випадків. Рекомендоване дослідження для визначення ГА при СПКЯ [35].

Таблиця 6. Додаткові дослідження для діагностики СПКЯ

Дослідження	Зміни показників та особливості інтерпретації при СПКЯ
АМГ	Як правило, ↑ за рахунок підвищеного числа преантральних і антральних фолікулів, а також завдяки його підвищеній секреції кожним із них. Додатковий маркер для діагностики СПКЯ, особливо нормоандрогенних форм, прогностичний маркер ефективності стимуляції овуляції в природному МЦ (зворотна залежність) і можливості розвитку синдрому гіперстимуляції при допоміжних репродуктивних технологіях (пряма залежність). За наявності діагностичних критеріїв СПКЯ (оліго-/ановуляція + полікістозний морфотип) рівень АМГ по верхній межі вікової норми (бажано популяційної) або вище свідчить на користь діагнозу СПКЯ. Багаторазове ↑ АМГ – маркер гранулозоклітинних пухлин яєчників.
ЛГ	Дослідження проводиться в ранню фолікулярну фазу МЦ. ↑ в 30–50% випадків, найбільш характерно для ановуляторних жінок із нормальною масою тіла та нормоандрогенних фенотипів.
ФСГ	↓ або в нормі.
ЛГ/ФСГ	↑ у 30–50% випадків, найбільш характерно для ановуляторних жінок із нормальною масою тіла і нормоандрогенних фенотипів.

Комплексне рішення від МЛ ДІЛА в діагностиці СПКЯ представлено на рисунку 2.

ВИСНОВОК

Таким чином, ГА характерна для широкого спектру захворювань і станів та чинить негативний вплив на фертильність і обмін речовин у жінок. Більшість захворювань супроводжуються змішаними формами ГА. Внезок тих або інших причин ГА при змішаних формах може змінюватися з часом в залежності від впливу екзогенних або ендогенних факторів. Відтак, при різних захворюваннях, особливо при порушенні жіночої фертильності, необхідна зважена диференційована лабораторна діагностика ГА.

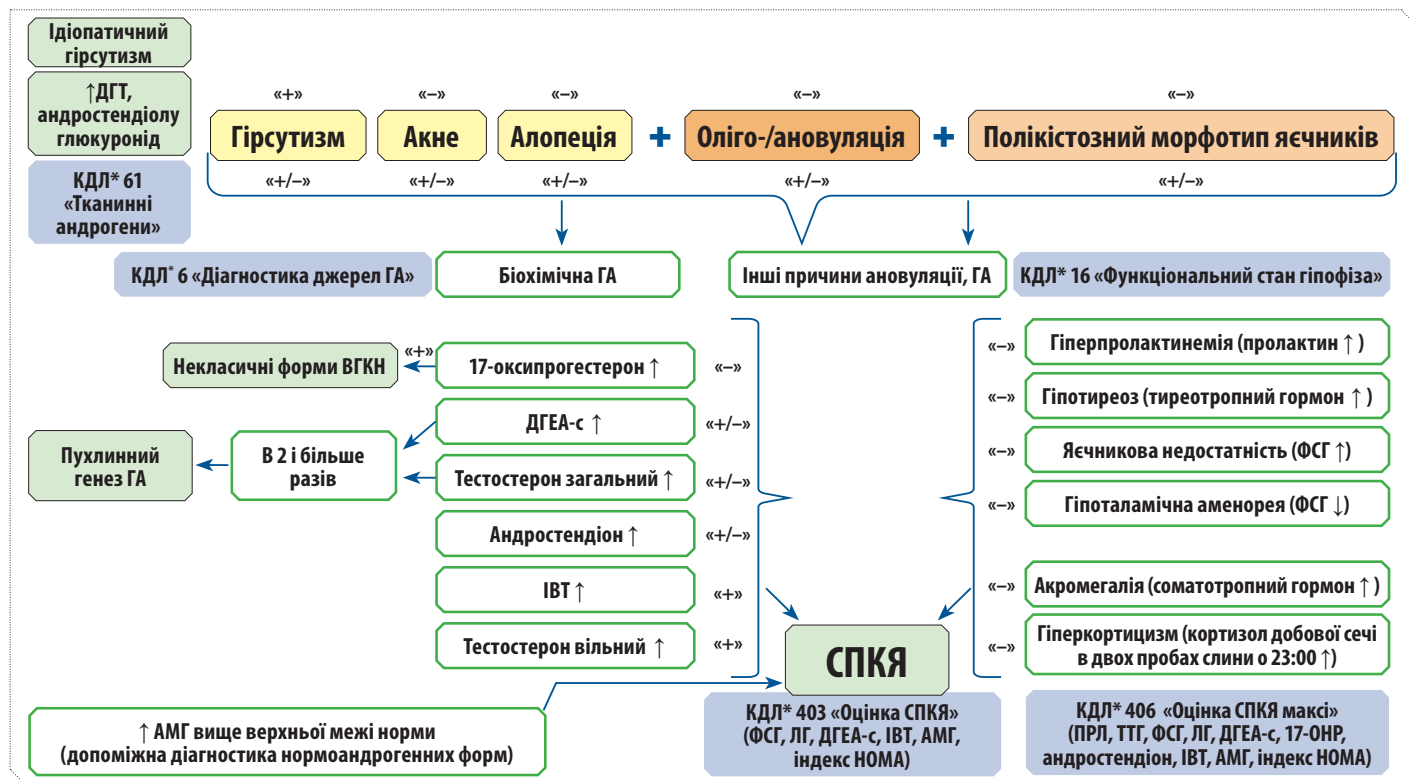


Рисунок 2. Алгоритм діагностики СПКЯ як діагноза виключення

* КДЛ- комплекс для лікарів

Для попередження інтерферуючого впливу препаратів біотину на хід лабораторних досліджень МЛ ДІЛА використовує біотин-незалежні методики імуноаналізу.

- Встановлено, що прийом біотину (вітамін В₇) може значно впливати на результати лабораторних досліджень гормонів.
- У багатьох лабораторних тест-системах використовується технологія на основі біотину.
- Оскільки біотин входить до великої кількості вітамінних комплексів та косметичних засобів, майже неможливо виключити присутність його супрафізіологічних концентрацій в організмі будь-якого індивіда.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "The evaluation and treatment of androgen excess." *Fertil Steril* 86.5 (2006): S241-7.
- Lizneva, D., Gavrilova-Jordan, L., Walker, W., Azziz, R. "Androgen excess: Investigations and management." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 37 (2016): 98-118.
- Burger, H.G. "Androgen production in women." *Fertil Steril* 77 (2002): 3-5.
- Yang, R., Yang, S., Li, R., et al. "Effects of hyperandrogenism on metabolic abnormalities in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis." *Reprod Biol Endocrinol* 14.1 (2016): 67.
- Enea, C., Boisseau, N., Fargeas-Gluck, M.A., et al. "Circulating Androgens in Women." *Sport Med* 41.1 (2011): 1-15.
- Botwood, N., Hamilton-Fairley, D., Kiddy, D., et al. "Sex hormone-binding globulin and female reproductive function." *J Steroid Biochem Mol Biol* 53.1-6 (1995): 529-31.
- Abu-Hijleh, T.M., Gammoh, E., Al-Busaidi, A.S., et al. "Common Variants in the Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) Gene Influence SHBG Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome." *Ann Nutr Metab* 68.1 (2016): 66-74.
- Walters, K.A., Gilchrist, R.B., Ledger, W.L., et al. "New Perspectives on the Pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins." *Trends Endocrinol Metab* 29.12 (2018): 841-52.
- Crespo, R.P., Bacheega, T.A.S.S., Mendonça, B.B., Gomes, L.G. "An update of genetic basis of PCOS pathogenesis." *Arch Endocrinol Metab* 62.3 (2018): 352-61.
- Baptiste, C., Battista, M., et al. "AT-TJ of steroid, 2010 undefined. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome." *Elsevier* 122.1-3 (2010): 42-52.
- Barber, T.M., Joharatnam, J., Franks, S. "Pathogenesis and Management of Adiposity and Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)." *In: Pediatric Obesity. Cham. Springer International Publishing* (2018): 629-42.
- Diamanti-Kandaraki, E., Dunaif, A. "Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications." *Endocr Rev* 33.6 (2012): 981-1030.
- Witchel, S.F., Azziz, R. "Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia." *Int J Pediatr Endocrinol* 1 2010: 1-11.
- Speiser, P.W., Arlt, W., Auchus, R.J., et al. "Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *J Clin Endocrinol Metab* 103.11 (2018): 4043-88.
- Cordera, F., Grant, C., van Heerden, J., et al. "Androgen-secreting adrenal tumors." *Surgery* 134.6 (2003): 874-80.
- Lobo, R.A. "Ovarian hyperandrogenism and androgen-producing tumors." *Endocrinol Metab Clin North Am* 20.4 (1991): 773-805.
- Brown, D.L., Henriksen, T.L., Clayton, A.C., et al. "Ovarian Stromal Hyperthecosis." *J Ultrasound Med* 28.5 (2009): 587-93.
- Sánchez, P., Serrano-Falcón, C., Torres, J.M., et al. "5α-Reductase isozymes and aromatase mRNA levels in plucked hair from young women with female pattern hair loss." *Arch Dermatol Res* 310.1 (2018): 77-83.
- Bienenfeld, A., Azarchi, S., Lo Sico, K., et al. "Androgens in Women: Androgen mediated skin disease and patient evaluation (Part I)." *J Am Acad Dermatol* (2018). DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.062
- Hagag, P., Hertzianu, I., Ben-Shlomo, A., Weiss, M. "Androgen suppression and clinical improvement with dopamine agonists in hyperandrogenic-hyperprolactinemic women." *J Reprod Med* 46.7 (2001): 678-84.
- Vyakarnam, S., Vanaparthi, S., Nori, S., et al. "Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism." *Int J Heal Sci Res* 4.9 (2014): 147-53.
- Auriemma, R.S., Granieri, L., Galdiero, M., et al. "Effect of Cabergoline on Metabolism in Prolactinomas." *Neuroendocrinology* 98.4 (2013): 299-310.
- Daimon, M., Kamba, A., Murakami, H., et al. "Association between serum prolactin levels and insulin resistance in non-diabetic men." *PLoS One* 12.4 (2017): e0175204.
- Rachón, D. "Differential Diagnosis of Hyperandrogenism in Women with Polycystic Ovary Syndrome." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 120.04 (2012): 205-9. DOI:10.1055/s-0031-1299765
- Pivonello, R., Isidori, A.M., De Martino, M.C., et al. "Complications of Cushing's syndrome: state of the art." *Lancet Diabetes Endocrinol* 4.7 (2016): 611-29.
- Melmed, S. "Acromegaly." *In: Pituitary* (Fourth edition). Academic Press (2017): 423-66.
- Varlamov, O., Betha, C.L., Roberts, C.T. "Sex-Specific Differences in Lipid and Glucose Metabolism." *Front Endocrinol (Lausanne)* 5 (2015): 241.
- Paschou, S.A., Anagnostis, P., Goulis, D.G., Lambrinoudaki, I. "Androgen excess and post-reproductive health." *Maturitas* 115 (2018): 115-6.
- Herzog, A.G. "Disorders of reproduction in patients with epilepsy." *Zeitschrift für Epileptol* 28.4 (2015): 254-63.

30. Kumar, A., Woods, K.S., Bartolucci, A.A., Azziz, R. "Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS)." *Clin Endocrinol (Oxf)* 62.6 (2005): 644–9.
31. Yildiz, B.O., Azziz, R. "The adrenal and polycystic ovary syndrome." *Rev Endocr Metab Disord* 8.4 (2007): 331–42.
32. Carmina, E., Azziz, R., Bergfeld, W., et al. "Female pattern hair loss and androgen excess: a report from the multidisciplinary androgen excess and PCOS Committee." *J Clin Endocrinol Metab* (2019). DOI: 10.1210/clinem.2018-02548/5342938
33. Legro, R.S., Arslanian, S.A., Ehrmann, D.A., et al. "Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *J Clin Endocrinol Metab* 98.12 (2013): 4565–92.
34. Conway, G., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., et al. "The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology." *Eur J Endocrinol* 171.4 (2014): P1–29.
35. Teede, H.J., Misso, M.L., Costello, M.F., et al. "Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome." *Hum Reprod* 33.9 (2018): 1602–18.
36. Melmed, S., Casanueva, F.F., Hoffman, A.R., et al. "Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *J Clin Endocrinol Metab* 96.2 (2011): 273–88. DOI: 10.1210/jc.2010-1692
37. Jonklaas, J., Bianco, A.C., Bauer, A.J., et al. "Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement." *Thyroid* 24.12 (2014): 1670–751.
38. Webber, L., Davies, M., Anderson, R., et al. "ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency." *Hum Reprod* 31.5 (2016): 926–37.
39. Gordon, C.M., Ackerman, K.E., Berga, S.L., et al. "Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *J Clin Endocrinol Metab* 102.5 (2017): 1413–39. DOI: 10.1210/clinem.2017-00131
40. Speiser, P.W., Azziz, R., Baskin, L.S., et al. "Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *J Clin Endocrinol Metab* 95.9 (2010): 4133–60. DOI: 10.1210/jc.2009-2631
41. Mihailidis, J., Dermesropian, R., Taxel, P., et al. "Endocrine evaluation of hirsutism." *Int J Women's Dermatology* 3.1 (2017): S6–10.
42. Goodarzi, M.O., Carmina, E., Azziz, R. "DHEA, DHEAS and PCOS." *J Steroid Biochem Mol Biol* 145 (2015): 213–25.
43. Tremellen, K., Zander-Fox, D. "Serum anti-Müllerian hormone assessment of ovarian reserve and polycystic ovary syndrome status over the reproductive lifespan." *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 55.4 (2015): 384–9. DOI: 10.1111/ajo.12366
44. Bani Mohammad, M., Majidi Sehginsara, A. "Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH." *Asian Pac J Cancer Prev* 18.1 (2017): 17–21.
45. Ficjicoglu, C., Kutlu, T., Baglam, E., Bakacak, Z. "Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve." *Fertil Steril* 85.3 (2006): 592–6.
46. Garg, D., Tal, R. "The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome." *Reprod Biomed Online* 33.1 (2016): 15–28.
47. Sahmay, S., Aydogan Mathyik, B., Sofiyeva, N., et al. "Serum AMH levels and insulin resistance in women with PCOS." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 224 (2018): 159–64.
48. Lie Fong, S., Laven, J.S.E., Duhamel, A., Dewailly, D. "Polycystic ovarian morphology and the diagnosis of polycystic ovary syndrome: redefining threshold levels for follicle count and serum anti-Müllerian hormone using cluster analysis." *Hum Reprod* 32.8 (2017): 1723–31. DOI: 10.1093/humrep/dex226
49. Sova, H., Unkila-Kallio, L., Tiitinen, A., et al. "Hormone profiling, including anti-Müllerian hormone (AMH), for the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and characterization of PCOS phenotypes." *Gynecol Endocrinol* 1–6 (2019). DOI: 10.1080/09513590.2018.1559807
50. Mumford, S.L., Legro, R.S., Diamant, M.P., et al. "Baseline AMH Level Associated With Ovulation Following Ovulation Induction in Women With Polycystic Ovary Syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* 101.9 (2016): 3288–96. DOI: 10.1210/clinem.2016-1340
51. Pfeifer, S., Butts, S., Dumesic, D., et al. "Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline." *Fertil Steril* 106.7 (2016): 1634–47.
52. Rey, R., Sabourin, J.-C., Venara, M., et al. "Anti-Müllerian hormone is a specific marker of Sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors." *Hum Pathol* 31.10 (2000): 1202–8.
53. Pinola, P., Puukka, K., Pitonen, T.T., et al. "Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome exhibit an adverse metabolic profile through life." *Fertil Steril* 107.3 (2017): 788–795.e2. □

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ РОЗПОВСЮДЖЕНИХ ФОРМ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Огляд літератури. Частина 1

О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА»
Т.М. Тутченко, к. мед. н., ст. науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА»

Гіперандрогенія (ГА) характеризується підвищеними рівнями циркулюючих андрогенів та/або наявністю клінічних проявів їх біологічних ефектів. Частота ГА в жіночій популяції в середньому становить 8%. Підвищення рівнів андрогенів може бути зумовлене різними, не завжди відомими факторами і реалізовуватися за допомогою різних механізмів. Присутність ГА в жіночій популяції негативно впливає на фертильність і обмін речовин.

За походженням ГА поділяють на істинні наднирникові або яєчникові; периферичні/рецепторні; ятрогенні; транспортні; вторинні.

ГА супроводжує досить широкий спектр захворювань і станів. Більшість захворювань супроводжуються змішаними формами ГА, коли є основне джерело і додаткові або вторинні. Внесок тих чи інших джерел ГА при змішаних формах може змінюватися з плином часу і в залежності від впливу екзогенних або ендогенних факторів. Часто важливою складовою ГА є переважання вільної форми тестостерону за рахунок зниженого синтезу глобуліну, що зв'язує статеві стероїди. Все це диктує необхідність диференційованого підходу до лабораторної діагностики ГА при різних захворюваннях, особливо при порушенні жіночої фертильності.

До поширених ГА, що впливають на жіночу фертильність і пов'язані з підвищеними пожиттєвими метаболічними ризиками, належать: синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), некласичні форми вродженої гіперплазії кори наднирників (є першою патологією для диференціальної діагностики при обстеженні пацієнтки з підозрою на СПКЯ), стани, що супроводжуються оліго-/ановуляцією і вторинною ГА (гіперпролактинемія, гіперкортицизм, гіпотиреоз тощо).

На сьогоднішній день рекомендовано користуватися наступним визначенням СПКЯ, що полягає у поєднанні щонайменше двох із трьох критеріїв – оліго-/ановуляція; полікістозний морфотип яєчників; клінічна та/або біохімічна ГА.

Лабораторна діагностика СПКЯ включає: дослідження для виключення інших причин ГА та оліго-/ановуляції (диференціальна діагностика СПКЯ); дослідження для підтвердження діагнозу СПКЯ відповідно до критеріїв (визначення біохімічної ГА); додаткові дослідження для діагностики СПКЯ, особливо нормаандрогенних форм; дослідження для діагностики метаболічних ускладнень СПКЯ.

Ключові слова: гіперандрогенія, вільний тестостерон, біодоступний тестостерон, синдром полікістозних яєчників, антимюллерів гормон, фенотипічні форми синдрому полікістозних яєчників.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Обзор литературы. Часть 1

О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, научный консультант медицинской лаборатории «ДИЛА»
Т.М. Тутченко, к. мед. н., ст. научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», научный консультант медицинской лаборатории «ДИЛА»

Гиперандрогения (ГА) характеризуется повышенными уровнями циркулирующих андрогенов и/или наличием клинических проявлений их биологических эффектов. Частота ГА в женской популяции в среднем составляет 8%. Повышение уровня андрогенов может быть обусловлено различными, не всегда известными факторами и реализовываться с помощью различных механизмов. Наличие ГА у женщин оказывает отрицательное влияние на фертильность и обмен веществ.

По происхождению ГА разделяют на истинные надпочечниковые или яичниковые; периферические/рецепторные; ятрогенные; транспортные; вторичные.

ГА сопровождается достаточно широким спектром заболеваний и состояний. Большинство заболеваний сопровождаются смешанными формами ГА, когда есть основной источник и дополнительные или вторичные. Вклад тех или иных источников ГА при смешанных формах может меняться с течением времени и в зависимости от влияния экзогенных или эндогенных факторов. Часто важной составляющей ГА является преобладание свободной формы тестостерона за счет пониженного синтеза глобулина, связывающего половые стероиды. Все это диктует необходимость дифференцированного подхода к лабораторной диагностике ГА при различных заболеваниях, особенно при нарушениях женской фертильности.

К распространенным ГА, которые влияют на женскую фертильность и связаны с повышенными пожизненными метаболічними ризиками, относятся: синдром поликістозних яєчників (СПКЯ), некласическі форми вродженої гіперплазії кори надпочечників (являється першою патологією для диференціальної діагностики при обстеженні пацієнтки з підозрою на СПКЯ), стани, що супроводжуються оліго-/ановуляцією і вторинною ГА (гіперпролактинемія, гіперкортицизм, гіпотиреоз і т. д.).

На сьогоднішній день рекомендується користуватися наступним визначенням СПКЯ, що полягає у поєднанні щонайменше двох із трьох критеріїв – оліго-/ановуляція; полікістозний морфотип яєчників; клінічна та/або біохімічна ГА.

Лабораторна діагностика СПКЯ включає: дослідження для виключення інших причин ГА та оліго-/ановуляції (диференціальна діагностика СПКЯ); дослідження для підтвердження діагнозу СПКЯ в відповідності з критеріями (визначення біохімічної ГА); додаткові дослідження для діагностики СПКЯ, особливо нормаандрогенних форм; дослідження для діагностики метаболічних ускладнень СПКЯ.

Ключевые слова: гиперандрогения, свободный тестостерон, биодоступный тестостерон, синдром поликістозних яєчників, антимюллеров гормон, фенотипічні форми синдрому полікістозних яєчників.

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS OF HYPERANDROGENISM DISTRIBUTED FORMS IN REPRODUCTIVE AGED WOMEN

Literature review. Part 1

O.A. Burka, PhD, associate professor of the Obstetrics and Gynecology Department number 1, A.A. Bogomolets National Medical University, scientific consultant of the Medical Laboratory "DILA"
T.M. Tutchenko, PhD, researcher of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", scientific consultant of the Medical Laboratory "DILA"

Hyperandrogenism (HA) is characterized by elevated levels of circulating androgens and/or the presence of clinical manifestations their biological effects. HA incidence in the female population is around 8%.

Causes of HA vary widely and its pathogenesis is not always completely clear. HA in women has a negative effect on fertility and metabolism. HA origins are divided into true adrenal or ovarian; peripheral/receptor; iatrogenic; transport and secondary.

HA accompanies a fairly wide range of diseases and conditions. Most diseases are accompanied by mixed forms of HA, when there is a primary source and additional or secondary. The contribution of various HA sources in mixed forms may vary over time and depending on the exogenous or endogenous factors impact. Often an important HA component is free testosterone form predominance due to the reduced synthesis of sex hormone-binding globulin. All this dictates the need for a differentiated approach to the laboratory HA diagnosis for various diseases, especially fertility disorders.

Such wide spread hyperandrogenic condition as PCOS not only affect female fertility but are also associated with increased life-long metabolic risks. Today it is recommended to use the following PCOS criteria: a combination of at least two of the three criteria: oligo/anovulation; polycystic ovarian morphology; clinical or biochemical HA.

Laboratory diagnosis of PCOS includes: tests to exclude other causes of HA and oligo/anovulation (differential diagnosis of PCOS), tests to confirm the diagnosis of PCOS according to criteria (biochemical HA evaluation), additional tests to diagnose PCOS, especially of normoandrogenic phenotypes forms; tests to diagnose the metabolic complications of PCOS.

Keywords: hyperandrogenism, free testosterone, bioavailable testosterone, polycystic ovary syndrome, anti-Müllerian hormone, phenotypic forms of polycystic ovary syndrome.