

ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ АНДРОГЕНІВ ТА ДІАГНОСТИКИ ПРИЧИН ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ В МЕНОПАУЗІ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Зі збільшенням тривалості життя жінок питання медичного супроводу взаємопов'язаних між собою гормональних, кардіометаболічних і косметичних змін, обумовлених менопаузою, стають все актуальнішими [1]. Зазначені зміни великою мірою залежать від особливостей способу життя в пременопаузальному періоді і генетично детермінованих станів, що впливають на ендокринно-метаболічні параметри, з якими жінка підходить до періоду менопаузального переходу [1–4].

Прояви та наслідки гіперандрогенії (ГА) в жінок пери- та менопаузального віку як у контексті кардіометаболічних порушень, так і дерматопатій часто викликають у лікарів труднощі в діагностиці і невизначеність в тактиці ведення. Це пов'язано з обмеженими рекомендаціями клінічних настанов в даному аспекті, а також нечітко окресленими поняттями норми і патології деяких гормональних співвідношень, що супроводжують згасання репродуктивної функції [1, 5]. В той же час спектр причин ГА в пери-/менопаузі включає як стани, пов'язані з віковими змінами функцій систем гіпоталамус-гіпофіз-наднирники і гіпоталамус-гіпофіз-яєчники (що розглядаються як фізіологічні транзиторні стани), так і пухлинні причини. Окремим недооціненим клінічним аспектом залишається перебіг у пери- і постменопаузі синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) – найрозповсюдженішої ендокринопатії в жінок репродуктивного віку [5]. Зокрема в клінічних настановах із СПКЯ від 2018 р. стверджується про продовження існування цієї патології в менопаузі і рекомендується розглядати її як причину ГА за умови виключення інших чинників [5, 6]. Існують дані про суттєве зростання кардіометаболічних ризиків у менопаузі в жінок із СПКЯ в репродуктивному віці [7–9].

Питання профілактики кардіометаболічних та онкологічних ризиків, пов'язаних із менопаузою, добре висвітлені в актуальних рекомендаціях [1, 10]. Так само широко обговорюються змі-

ни шкіри, пов'язані з дефіцитом естрогенів [11]. Проблемам андрогендетермінованих дерматопатій в менопаузі приділяється набагато менше уваги. В той же час до 41% жінок в менопаузі страждають через втрату волосся [12]. Незважаючи на те, що акне розглядається як патологія, притаманна пубертату, частота даного стану в дорослих жінок, старших від 25 років, складає загалом від 20 до 40% (26% – серед жінок віком 40–49 років і до 15% – серед жінок, старших від 50 років) [13–15]. Точні дані щодо розповсюдженості гірсутизму в менопаузі відсутні, проте відомо, що близько 15% жінок згаданої вікової групи звертаються за лікарською допомогою через ріст жорсткого волосся на обличчі [16, 17]. В менопаузі зазначені дерматопатії не завжди пов'язані з біохімічною ГА і тому потребують диференційної діагностики причин.

Випадки вираженої ГА пухлинного і непухлинного генезу є досить рідкісним явищем, і їх діагностика в менопаузі часто викликає труднощі.

Далі в статті будуть розглянуті дані сучасних досліджень щодо особливостей синтезу, транспорту і периферичної конверсії андрогенів у менопаузі в нормі та у жінок з СПКЯ, а також пухлинні і непухлинні причини ГА в менопаузі.

ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ АНДРОГЕНІВ В МЕНОПАУЗІ

Детальний розбір синтезу андрогенів та причин ГА у жінок репродуктивного віку представлений нами в огляді «Сучасні підходи до діагностики розповсюджених форм гіперандрогенії в жінок репродуктивного віку», опублікованому в журналі «Репродуктивна ендокринологія» №2 (46) від 2019 р. [6].

Загалом джерелами андрогенів в жіночому організмі є яєчники і надниркові залози, активні форми андрогенів здебільшого утворюються з неактивних попередників в периферичних тканинах; конверсія одних активних форм в інші відбувається в основному в шкірі, волоссяних фолікулах, жировій та м'язовій тканинах (рис. 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», м. Київ
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», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3003-3650

Контакти:

Бурка Ольга Анатоліївна
Медична лабораторія «ДІЛА»
01042, Київ,
бул. Дружби Народів, 19
Тел.: +38 (067) 246 02 53
email: olga.burka@dila.com.ua

До активних форм андрогенів належать: тестостерон (Т) і дигідротестостерон, в той час як андростендіон, андростендіола глюкуронід, дигідроепіандростерон сульфат (ДГЕА-С) та 17-оксипрогестерон є неактивними формами [6, 18].

Циркулюючий в крові Т поділяється на:

- вільний Т (не зв'язаний з білком, 1–4% від загального);
- Т, зв'язаний з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) (60–70%);
- Т, зв'язаний з альбуміном (слабко зв'язаний тестостерон – 25–40%). Вільна і слабко зв'язані форми складають пул біодоступного Т, зв'язаний Т в свою чергу не є активним [19] (рис.1).

Рівень ГЗСГ залежить від багатьох факторів: використання гормональної концентрації, естрогенів, глюкокортикоїдів, гормонів щитовидної залози, від функції печінки [20]. Тому для оцінки біодоступного Т рекомендується використовувати розрахункове співвідношення рівнів загального Т і ГЗСГ (індекс вільного Т) [6, 18, 21].

Як і в репродуктивному віці, в менопаузі активні та неактивні форми андрогенів утворюються в яєчниках, наднирниках і периферичних тканинах. При цьому в нормі найбільш вагомим джерелом андрогенів в менопаузі поступово стають наднирники [21, 22].

Із завершенням репродуктивного періоду яєчниковий синтез естрогенів повністю припиняється, в той час як синтез андрогенів триває протягом досить довгого часу. Через 10 років після менопаузи концентрації Т і андростендіону в досліджуваних жінок були лише наполовину нижчими порівняно з такими у віці 40 років [23].

Типові для менопаузи високі внаслідок вікового виснаження пулу антральних фолікулів і різкого падіння синтезу естрогенів рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ) призводять до більшої стимуляції тека-стромальних клітин яєчника і утворення ними тестостерону. За даними більшості досліджень, рівні андрогенів в перименопаузі та ранній менопаузі зазвичай незначно перевищують верхню межу норми для репродуктивного віку [24, 25].

В надниркових залозах андрогени утворюються переважно в ретикулярній зоні у відповідь на стимуляцію аденокортикотропним гормоном. Підвищені рівні ДГЕА і ДГЕА-С були зареєстровані у 85% жінок в період менопаузального переходу [26]. Важлива роль наднирників в синтезі андрогенів в постменопаузі доведена дослідженнями за участю жінок із первинною наднирковою недостатністю після оваріоектомії [27]. Окрім цього, супресійний тест із дексаметазоном у менопаузальних жінок із інтактними наднирниками призводить до значного зниження циркулюючих андрогенів [27, 28].

Рівень ГЗСГ в менопаузі в середньому зменшується на 15% порівняно з репродуктивним віком, що пов'язують в першу чергу зі зниженням рівнів естрогенів. Також, як відомо, на синтез ГЗСГ печінкою впливає рівень інсуліну й інсуліноподібного фактора росту 1 [29–31].

Як і в репродуктивному віці, в менопаузі синтезовані в яєчниках і наднирниках андростендіон і ДГЕА-С зазнають конверсії в жировій тканині. При ожирінні спостерігається збільшений рівень конверсії андростендіона в естрон та Т в естрадіол. При цьому за абдомінального типу ожиріння спостерігаються вищі рівні загального і вільного Т, що

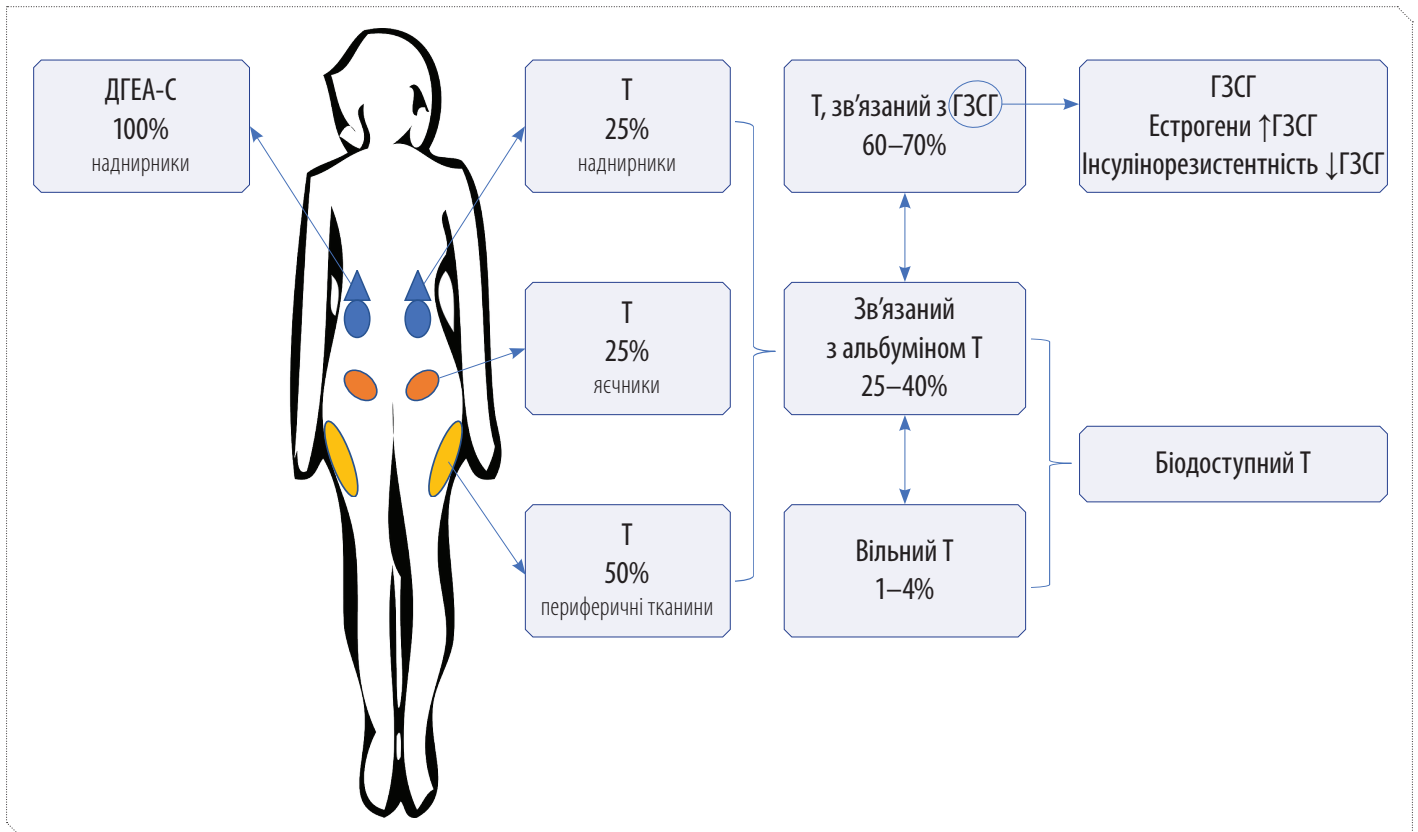


Рисунок 1. Основні джерела синтезу андрогенів у жінок

пов'язують із гіперінсулінемією, яка має синергічну з ЛГ дію на синтез яєчникових андрогенів [32]. Таким чином, типові для менопаузи збільшення об'єму жирової тканини та інсулінорезистентність сприяють зростанню яєчкової ГА на фоні естрогенодефіциту.

Отже, в менопаузі на фоні прогресивного зниження естрогенів спостерігається відносна ГА, яка формується переважно за рахунок збільшення синтезу яєчникових андрогенів внаслідок менопаузальних рівнів ЛГ і зростання фракції

бiodоступного Т, зумовленої зниженням рівня ГЗСГ (рис. 2).

Причини істинної (патологічної) ГА в менопаузі можна розділити на:

- непухлинні, представлені генетично детермінованими синдромами (СПКЯ, неklasичними формами гіперплазії кори наднирників), яєчковою гіпертекозом та ятрогенними причинами;
- пухлинними – здебільшого гормонопродукуючі пухлини наднирників і яєчників (рис. 3).

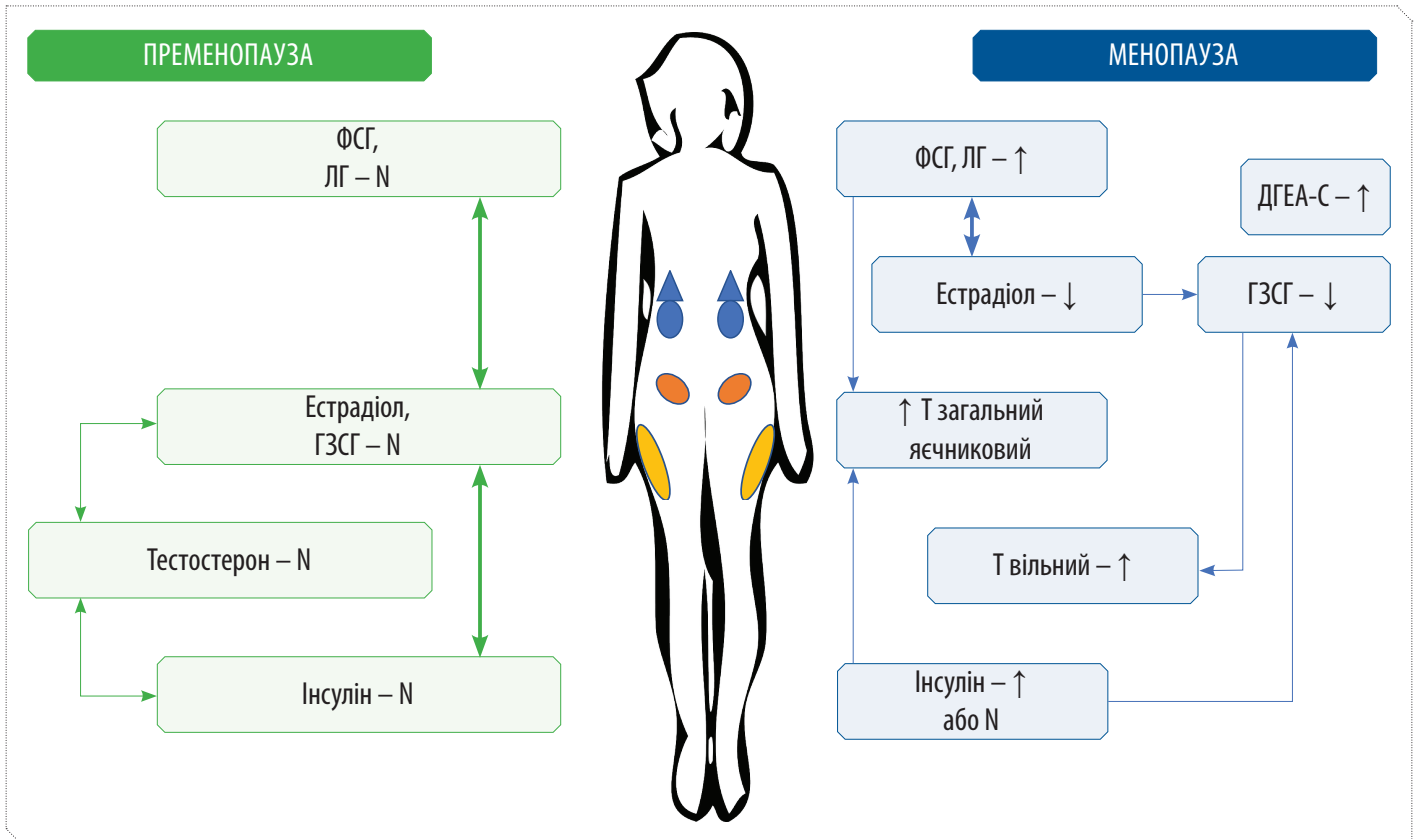


Рисунок 2. Особливості синтезу андрогенів у менопаузі

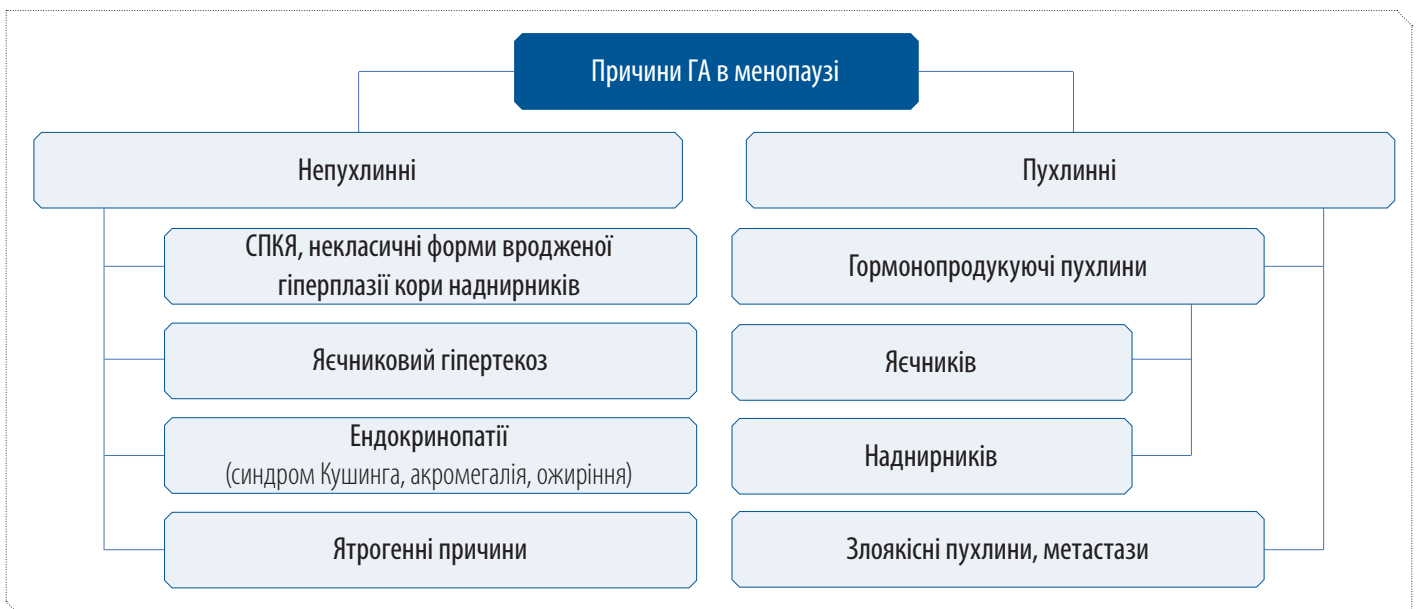


Рисунок 3. Причини ГА в менопаузі

НЕПУХЛИННІ ПАТОЛОГІЇ, ЩО МОЖУТЬ БУТИ ПРИЧИНОЮ ГА В МЕНОПАУЗІ

Особливості перебігу СПКЯ в менопаузі

СПКЯ – розповсюджений, поліморфний за патогенезом і поєднанням клінічних проявів синдром [33, 34].

Згідно з чинними рекомендаціями, діагноз СПКЯ в репродуктивному віці встановлюється на основі критеріїв 2003 р. (поєднання щонайменше 2 із 3 критеріїв: оліго-/ановуляція, полікістозний морфотип яєчників, клінічна або біохімічна ГА) з виділенням фенотипової форми:

- повний або класичний фенотип: оліго-/ановуляція + ГА + УЗД-ознаки полікістозних яєчників;
- неповний класичний фенотип: ГА і хронічна ановуляція без УЗД-ознак СПКЯ;
- овуляторна форма: ГА + УЗД-ознаки полікістозних яєчників;
- нормоандрогенні форми: оліго-/ановуляція + УЗД-ознаки СПКЯ [5].

Основним джерелом надлишку андрогенів при СПКЯ є яєчники, важливу роль відіграє також рівень вільного Т, пов'язаний здебільшого з інсулінорезистентністю, а також помірно збільшений синтез наднирникових андрогенів у частини жінок із СПКЯ [6, 35].

Стверджувати про наявність СПКЯ у менопаузальних жінок можливо лише на основі анамнестичних даних (відповідність діагностичним критеріям СПКЯ в репродуктивному віці).

Слід зазначити, що за даними окремих досліджень, вік менопаузи в жінок із СПКЯ є більшим порівняно з жінками без СПКЯ, вірогідно внаслідок високих рівнів антимюллерового гормону (АМГ) [36, 37].

У дослідженні Y.S. Elhassan та співавт. (2018) СПКЯ був найчастішою причиною ГА в жінок репродуктивного віку і в постменопаузальних жінок (29%) [38].

Клінічні спостереження демонструють підвищення фертильності в жінок із СПКЯ в пізньому репродуктивному віці, що пов'язується з обумовленим віком падінням високого рівня АМГ [39].

Особливості змін секреції гіпоталамо-гіпофізарної системи в перименопаузі в жінок із СПКЯ все ще недостатньо вивчені. Існуючі нечисленні дослідження показують, що з настанням менопаузи середні рівні андрогенів при СПКЯ знижуються порівняно з пременопаузальними, проте продовжують залишатись більш високими відносно показників порівнюваних за віком жінок без СПКЯ [40]. Найімовірніше, це є наслідком реакції залишкового пулу тека-клітин на менопаузальні рівні ЛГ.

Попри певну суперечливість досліджень, кардіометаболічні ризики СПКЯ залишаються актуальними і в менопаузі, особливо для класичних фенотипів, які супроводжуються ожирінням і інсулінорезистентністю [7, 41, 42].

Некласичні форми вродженої гіперплазії кори наднирників

Некласичні форми вродженої гіперплазії кори наднирників (нВГКН) в репродуктивному віці – клінічно дуже схожа із СПКЯ, але суттєво відмінна за патогенезом патологія, при якій джерелом гіперсекреції андрогенів є кора надниркових залоз внаслідок генетичного дефекту ферментів, які

беруть участь в утворенні кортизолу. Частота цієї патології в популяції складає 0,1%, в той же час у жінок із ГА частка нВГКН досягає 5% [43]. З огляду на вже зазначену клінічну схожість із СПКЯ і певні принципово відмінні методи лікування, нВГКН є першим «кандидатом» для диференційної діагностики при обстеженні пацієнтки з підозрою на СПКЯ в репродуктивному віці [43, 44].

На відміну від СПКЯ, при якому симптоми ГА слабшають зі згасанням репродуктивної функції, при нВГКН вони можуть, навпаки, посилюватись [45]. Описані випадки первинної діагностики нВГКН у жінок менопаузального віку [40, 46].

Класичні форми ВГКН в рідкісних випадках також можуть бути причиною ГА в менопаузі внаслідок порушення комплаєнсу лікування або появи супутньої патології [40].

Яєчниковий гіпертекоз (стромальний текоматоз яєчників)

Частка яєчникового гіпертекозу в структурі причин ГА в менопаузальних жінок складає 9,3% [38]. Це стан, який характеризується лютеїнізацією строми яєчників, високими рівнями ЛГ, гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю. Причини яєчникового гіпертекозу залишаються невідомими [47]. Провідна роль в його патогенезі належить високим рівням гонадотропінів, зокрема ЛГ, що призводить до гіперплазії стромальних яєчникових клітин. При застосуванні агоністів гонадотропін-релізінг-гормону спостерігалось значне зниження рівнів андрогенів у менопаузальних жінок з яєчковим гіпертекозом [48]. Також можливий стимулюючий вплив інсуліну в процесі лютеїнізації яєчкової строми [40, 49].

Клінічно яєчниковий гіпертекоз проявляється вираженими симптомами ГА (гірсутизм, алопеція), які наростають поступово і іноді переходять в явища вірилізації (кліторомегалія, загубіння голосу) [40]. За наявності ожиріння периферична конверсія андрогенів в естрогени призводить до гіперестрогенії, гіперпроліферативних процесів ендометрія і постменопаузальних кровотеч [40].

Інші непухлинні причини ГА в менопаузі

Вторинна ГА в менопаузі може розвиватись на фоні ожиріння, синдрому Кушинга, акромегалії. В цих випадках ГА є змішаною (яєчковою, наднирковою і внаслідок зниження рівня ГЗСГ), рівні андрогенів підвищені незначно [40, 46].

Описані випадки ятрогенної ГА в менопаузі, пов'язаної із застосуванням лікувальних засобів або біологічно активних добавок: андрогенів, глюкокортикоїдів, анаболічних стероїдів, протиепілептичних засобів (вальпроатів), добавок ДГЕА [50–52].

ПУХЛИННІ ПРИЧИНИ ГА В МЕНОПАУЗІ

Андрогенопродукуючі пухлини є рідкісним явищем. Проте деякі різновиди цих пухлин частіше зустрічаються саме в менопаузі. Рівні андрогенів при пухлинному генезі ГА перевищують норму для репродуктивного віку в 2–3 рази (рівень загального Т, вищий за 7 нмоль/мл, із високою вірогідністю є ознакою ГА пухлинного генезу), а симптоми ГА з'являються в менопаузі і наростають дуже стрімко, швидко призводячи до вірилізації. Проте описані й атипичні варіанти перебігу навіть злоякісних пухлин.

Популяційна частота гормонопродукуючих пухлин наднирників складає 1–2 випадки на 1 млн населення на рік [53]. Серед них аденокортикальні карциноми є агресивними злоякісними пухлинами, що частіше зустрічаються в жінок в пери-/менопаузі, їх загальна частота становить 0,7–2 випадки на мільйон. Гормонально активні пухлини наднирників, як правило, продукують і андрогени, і кортикостероїди. Отже, їх клінічні прояви в 25% випадків пов'язані і з ГА, і з гіперкортицизмом, водночас у 10% випадків має місце лише вірільний синдром [46, 54, 55].

Андрогенопродукуючі пухлини яєчників здебільшого походять з клітин статевого тяжу, зустрічаються і пухлини суто стромального походження [56].

У 2014 р. була оновлена класифікація ВООЗ пухлин статевого тяжу, в якій виділяють 3 клініко-патологічні групи: істинні стромальні пухлини, істинні пухлини статевого тяжу, змішані пухлини статевого тяжу і строми [57].

Пухлини статевого тяжу складають 5–8% пухлин яєчників і продукують андрогени лише в половині випадків [55].

Пухлини Сертолі-Лейдіга (андробластоми) складають до 0,5% яєчникових пухлин, частіше зустрічаються в менопаузі, проявляються ГА та вірилізацією [55]. Ці пухлини мають низький злоякісний потенціал, проте часто рецидивують. Пухлини виключно з клітин Лейдіга секретують лише андрогени. Пухлини клітин Лейдіга, що походять з воріт яєчника, є надзвичайно рідкісними, частіше зустрічаються в менопаузі і супроводжуються високими рівнями андрогенів [46, 58].

Гранульозоклітинні пухлини складають 2–3% від всіх пухлин яєчників, зустрічаються переважно в менопаузі, андрогенопродукуючими бувають рідко (у 10% випадків) [21].

Окрім підвищених рівнів тестостерону й естрадіолу, як маркери гранульозоклітинних пухлин та пухлин із клітин Сертолі (естрогенопродукуючих) можна враховувати рівні інгібінів, АМГ, загального β -хоріонічного гонадотропіну людини та α -фетопротеїну, проте рекомендації щодо стандартизованих граничних рівнів поки що відсутні [59, 60].

Слід мати на увазі, що окрім гормонопродукуючих пухлин, причиною ГА можуть бути:

- метастази нейроендокринних пухлин в яєчники;
- інші метастази з нейроендокринних пухлин;
- серозні цистаденоми, що можуть викликати гіперплазію строми [61, 62].

ВИСНОВКИ

Як впливає з наведених вище даних, змішаний характер секреції при гормонопродукуючих пухлинах при ГА в менопаузі не завжди дозволяє визначити їх походження (яєчники/наднирники). До того ж, описані випадки поєднання гормонально неактивних пухлин наднирників із недіагностованою раніше нВГКН або яєчниковим гіпертекозом [40, 56].

Для диференційної діагностики пухлинного і непухлинного генезу ГА та у випадках, коли візуальна діагностика не дає можливості точно визначити джерело ГА (пухлина не візуалізується або є зміни як в наднирниках, так і в яєчниках), застосовуються функціональні тести (тест із дексаметазоном, тест із гонадотропін-релізинг-гормоном). Останні можуть проводитись в клініках, які мають чіткі стандарти виконання і відповідний досвід їх інтерпретації. Крім цього, слід пам'ятати, що при непухлинних ГА (внаслідок СПКЯ, нВГКН, яєчничового гіпертекозу) близько 12% випадків не демонструють очікуваного (40%) зниження базального рівня загального Т у відповідь на низькодозовий тест із дексаметазоном. У цієї категорії пацієнток зниження рівня Т спостерігається лише через місяць прийому глюкокортикоїдних препаратів [63].

Важливим є і той факт, що були описані випадки гонадотропінозалежних гормонально активних пухлин яєчників і навіть наднирників, що призводило до хибно-позитивного висновку про непухлинний генез ГА [64–66].

Катетеризація вен яєчників і наднирників для визначення джерела ГА є технічно складною процедурою і застосовується рідко [56].

Таким чином, у діагностиці причин ГА в менопаузі важливу роль відіграє:

- ретельний аналіз анамнестичних даних, деталі якого можуть вказати на наявність СПКЯ або нВГКН, що існували раніше;
- анамнез захворювання (поступовий чи раптовий розвиток і наростання проявів ГА як ознаки пухлинного чи непухлинного походження ГА);
- огляд та фізикальне обстеження (об'єктивна оцінка ступеня ГА, ознак інсулінорезистентності, ендокринопатій);
- лабораторна діагностика (підтвердження біохімічної ГА, походження ГА та її вираженість, онкомаркери в разі підозри на певні гормонально активні пухлини);
- додаткові методи обстеження (УЗД, МРТ), в окремих випадках функціональні тести.

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 у велику кількість вітамінних комплексів та косметичних засобів, майже неможливо виключити присутність його супрафізіологічних концентрацій в організмі будь-якого індивіда.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baber, R.J., Panay, N., Fenton, A., IMS Writing Group. «2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy.» *Climacteric* 19 (2016): 109–50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166
2. Gurka, M.J., Vishnu, A., Santen, R.J., DeBoer, M.D. «Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition.» *J Am Heart Assoc* 5 (2016). doi: 10.1161/JAHA.116.003609
3. Anagnostis, P., Paschou, S.A., Katsiki, N., et al. «Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Risk: Where are we Now?» *Curr Vasc Pharmacol* 17 (2019): 564–72. doi: 10.2174/1570161116666180709095348
4. Татарчук, Т.Ф. Менеджмент менопаузы: современные тенденции / Т.Ф. Татарчук // *Репродуктивная эндокринология*. – 2019. – № 2 (46). – С. 19–37. Татарчук, Т.Ф. «Management of menopause: modern trends.» *Reproductive Endocrinology* 2.46 (2019): 19–37. doi: 10.18370/2309-4117.2019.46.19-37
5. 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 (2018): 1602–18. doi: 10.1093/humrep/dey256
6. Бурка, О.А. Сучасні підходи до діагностики розповсюджених форм гіперандрогенії в жінок репродуктивного віку. Огляд літератури. Частина 1 / О.А. Бурка, Т.М. Тутченко // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2019. – № 2 (46). – С. 39–45. Burka, O.A., Tutchenko, T.M. «Modern approaches to diagnostics of hyperandrogenism distributed forms in reproductive aged women. Literature review. Part 1.» *Reproductive Endocrinology* 2.46 (2019): 39–45. doi: 10.18370/2309-4117.2019.46.39-45
7. Alur-Gupta, S., Dokras, A. «Polycystic ovary syndrome.» *Menopause* 26 (2019): 331–3. doi: 10.1097/GME.0000000000001286
8. Echiburú, B., Crisosto, N., Maliqueo, M., et al. «Metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome across adult life.» *Metabolism* 65 (2016): 776–82. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.006
9. Бурка, О.А. Сучасні підходи до діагностики розповсюджених форм гіперандрогенії в жінок репродуктивного віку. Огляд літератури. Частина 2 / О.А. Бурка, М.І. Бобрик, В.М. Резниченко, Т.М. Тутченко // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2019. – № 3 (47). – С. 35–42. Burka, O.A., Bobryk, M.I., Reznichenko, V.M., Tutchenko, T.M. «Modern approaches to diagnostics of hyperandrogenism distributed forms in reproductive aged women. Literature review. Part 2.» *Reproductive Endocrinology* 3.47 (2019): 35–42. doi: 10.18370/2309-4117.2019.47.35-42
10. Stuenkel, C.A., Davis, S.R., Gompel, A., et al. «Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.» *J Clin Endocrinol Metab* 100 (2015): 3975–4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236
11. Farage, M.A., Miller, K.W., Izzeghai, G.E., et al. «Skin and Effect of Hormones and Menopause.» In: *Ski. Mucosa Menopause*. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg (2015): 89–95. doi: 10.1007/978-3-662-44080-3_7
12. Ali, I., Wojnarowska, F. «Physiological changes in scalp, facial and body hair after the menopause: a cross-sectional population-based study of subjective changes.» *Br J Dermatol* 164 (2011). doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10156.x
13. Preneau, S., Dreno, B. «Female acne – a different subtype of teenager acne?» *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26 (2012): 277–82. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04214.x
14. Zeichner, J.A., Baldwin, H.E., Cook-Bolden, F.E., et al. «Emerging Issues in Adult Female Acne.» *J Clin Aesthet Dermatol* 10 (2017): 37–46. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28210380], last accessed Dec 17, 2019.
15. Khunger, N., Mehrotra, R. «Menopausal Acne – Challenges And Solutions.» *Int J Womens Health* 11 (2019): 555–67. doi: 10.2147/IJWH.S174292
16. Kurani, P.N., Goldberg, L.J., Safer, J.D. «Evaluation and Management of Hirsutism in Postmenopausal Women.» In: *Essentials Menopause Manag*. Springer International Publishing. Cham (2017): 209–19. doi: 10.1007/978-3-319-42451-4_12
17. Barth, J.H. «How hairy are hirsute women?» *Clin Endocrinol (Oxf)* 47 (1997): 255–60. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2481062.x
18. Sam, S., Ehrmann, D.A. «Hormonal Evaluation of Hyperandrogenism in Women.» *JAMA* 314 (2015): 2557. doi: 10.1001/jama.2015.11612
19. Enea, C., Boisseau, N., Fargeas-Gluck, M.A., et al. «Circulating Androgens in Women.» *Sport Med* 41 (2011): 1–15. doi: 10.2165/11536920-000000000-00000
20. Botwood, N., Hamilton-Fairley, D., Kiddy, D., et al. «Sex hormone-binding globulin and female reproductive function.» *J Steroid Biochem Mol Biol* 53 (1995): 529–31. doi: 10.1016/0960-0760(95)00108-C
21. Pasquali, R., Pignatelli, D., eds. *Hyperandrogenism in women: beyond polycystic ovary syndrome*. New-York. Karger (2019).
22. Lasley, B.L., Crawford, S., McConnell, D.S. «Adrenal androgens and the menopausal transition.» *Obstet Gynecol Clin North Am* 38 (2011): 467–75. doi: 10.1016/j.ogc.2011.06.001
23. Sarrel, P.M. «Androgen deficiency: menopause and estrogen-related factors.» *Fertil Steril* 77 (2002): 63–7. doi: 10.1016/S0015-0282(02)02967-9
24. Davison, S.L., Bell, R., Donath, S., et al. «Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy.» *J Clin Endocrinol Metab* 90 (2005): 3847–53. doi: 10.1210/jc.2005-0212
25. Spencer, J.B., Klein, M., Kumar, A., Azziz, R. «The Age-Associated Decline of Androgens in Reproductive Age and Menopausal Black and White Women.» *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007): 4730–33. doi: 10.1210/jc.2006-2365
26. Lasley, B.L., Crawford, S.L., McConnell, D.S. «Ovarian adrenal interactions during the menopausal transition.» *Minerva Ginecol* 65 (2013): 641–51. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24346252], last accessed Dec 17, 2019.
27. Couzinet, B., Meduri, G., Lecce, M.G., et al. «The Postmenopausal Ovary Is Not a Major Androgen-Producing Gland.» *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001): 5060–6. doi: 10.1210/jcem.86.10.7900
28. Al-Azzawi, F. «Hormonal changes during menopause.» *Maturitas* 63 (2009): 135–7. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.03.009
29. Burger, H.G., Dudley, E.C., Cui, J., et al. «A Prospective Longitudinal Study of Serum Testosterone, Dehydroepiandrosterone Sulfate, and Sex Hormone-Binding Globulin Levels through the Menopause Transition.» *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000): 2832–8. doi: 10.1210/jcem.85.8.6740
30. Gambera, A., Scagliola, P., Falsetti, L., et al. «Androgens, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and carrier proteins (SHBG, IGFBP-3) in postmenopause.» *Menopause* 11 (2004): 159–66. doi: 10.1097/01.GME.0000086700.47410.2A
31. Gershagen, S., Doeberl, A., Jeppsson, S., Rannevik, G. «Decreasing serum levels of sex hormone-binding globulin around the menopause and temporary relation to changing levels of ovarian steroids, as demonstrated in a longitudinal study.» *Fertil Steril* 51 (1989): 616–21. doi: 10.1016/S0015-0282(16)60609-X
32. Ofori, E.K., Conde Alonso, S., Correias-Gomez, L., et al. «Thigh and abdominal adipose tissue depot associations with testosterone levels in postmenopausal females.» *Clin Endocrinol (Oxf)* 90 (2019): 433–9. doi: 10.1111/cen.13921
33. Walters, K.A., Gilchrist, R.B., Ledger, W.L., et al. «New Perspectives on the Pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins.» *Trends Endocrinol Metab* 29 (2018): 841–52. doi: 10.1016/j.tem.2018.08.005
34. Strauss, J.F., Modi, B.P., McAllister, J.M. *The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: From Genome-Wide Association to Molecular Mechanisms*. Springer. Cham (2018): 25–33. doi: 10.1007/978-3-319-78009-2_3
35. Luque-Ramírez, M., Escobar-Morreale, H.F. «Adrenal Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome.» *Current Pharmaceutical Design Volume* 22.36 (2016): 5588–602(15). Available from: [https://www.ingentaconnect.com/contentone/ben/cpd/2016/00000022/00000036/art00010], last accessed Dec 18, 2019.
36. Minooee, S., Ramezani Tehrani, F., Rahmati, M., et al. «Prediction of age at menopause in women with polycystic ovary syndrome.» *Climacteric* 21 (2018): 29–34. doi: 10.1080/13697137.2017.1392501
37. Forslund, M., Landin-Wilhelmsen, K., Schmidt, J., et al. «Higher menopausal age but no differences in parity in women with polycystic ovary syndrome compared with controls.» *Acta Obstet Gynecol Scand* 98 (2019): 320–6. doi: 10.1111/aogs.13489
38. Elhassan, Y.S., Ildkowiak, J., Smith, K., et al. «Causes, Patterns, and Severity of Androgen Excess in 1205 Consecutively Recruited Women.» *J Clin Endocrinol Metab* 103 (2018): 1214–23. doi: 10.1210/jc.2017-02426
39. Hsu, M.-I. «Changes in the PCOS phenotype with age.» *Steroids* 78 (2013): 761–6. doi: 10.1016/j.steroids.2013.04.005
40. Markopoulos, M.C., Kassi, E., Alexandraki, K.I., et al. «Management of endocrine disease: Hyperandrogenism after menopause.» *Eur J Endocrinol* 172 (2015): R79–R91. doi: 10.1530/EJE-14-0468
41. Peng, Q., Karvonen-Gutierrez, C.A., Randolph, J.F., et al. «Age at Onset of Metabolic Syndrome Among Women With and Without Polycystic Ovary Syndrome-Like Status.» *J Clin Endocrinol Metab* 104 (2019): 1429–39. doi: 10.1210/jc.2018-01428
42. Meun, C., Franco, O.H., Dhana, K., et al. «High Androgens in Postmenopausal Women and the Risk for Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases: The Rotterdam Study.» *J Clin Endocrinol Metab* 103 (2018): 1622–30. doi: 10.1210/jc.2017-02421
43. 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 (2018): 4043–88. doi: 10.1210/jc.2018-01865
44. Witchel, S.F., Azziz, R. «Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia.» *Int J Pediatr Endocrinol* 2010 (2010): 1–11. doi: 10.1155/2010/625105
45. Moran, C., Azziz, R., Carmina, E., et al. «21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: A multicenter study.» *Am J Obstet Gynecol* 183 (2000): 1468–74. doi: 10.1067/MOB.2000.108020
46. Kostakis, E.K., Gkioni, L.N., Macut, D., Mastorakos, G. «Androgens in Menopausal Women: Not Only Polycystic Ovary Syndrome.» In: Pasquali, R., Pignatelli, D., eds. *Hyperandrogenism in Women. Beyond Polycystic Ovary Syndrome*. Front Horm Res. Basel. Karger 53 (2019): 135–61. doi: 10.1159/000494909
47. Yance, V.R.V., Marcondes, J.A.M., Rocha, M.P., et al. «Discriminating between virilizing ovary tumors and ovary hyperthecosis in postmenopausal women: clinical data, hormonal profiles and image studies.» *Eur J Endocrinol* 177 (2017): 93–102. doi: 10.1530/EJE-17-0111
48. Pascale, M.M., Pugeat, M., Roberts, M., et al. «Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours.» *Clin Endocrinol (Oxf)* 41 (1994): 571–6. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb01820.x
49. Nagamani, M., Van Dinh, T., Kelve, M.E. «Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries.» *Am J Obstet Gynecol* 154 (1986): 384–9. doi: 10.1016/0002-9378(86)90676-9
50. Löfgren, E., Tapanainen, J.S., Koivunen, R., et al. «Effects of Carbamazepine and Oxcarbazepine on the Reproductive Endocrine Function in Women with Epilepsy.» *Epilepsia* 47 (2006): 1441–6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00506.x
51. Hu, X., Wang, J., Dong, W., et al. «A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy.» *Epilepsy Res* 97 (2011): 73–82. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.07.006
52. Nelson-DeGrave, V.L., Wickenheiser, J.K., Cockrell, J.E., et al. «Valproate Potentiates Androgen Biosynthesis in Human Ovarian Theca Cells.» *Endocrinology* 145 (2004): 799–808. doi: 10.1210/en.2003-0940

53. Moreno, S., Montoya, G., Armstrong, J., et al. «Profile and outcome of pure androgen-secreting adrenal tumors in women: Experience of 21 cases.» *Surgery* 136 (2004): 1192–8. doi: 10.1016/j.surg.2004.06.046
54. Ng, L., Libertino, J.M. «Adrenocortical Carcinoma: Diagnosis, Evaluation and Treatment.» *J Urol* 169 (2003): 5–11. doi: 10.1016/S0022-5347(05)64023-2
55. Tritos, N.A., Cushing, G.W., Heatley, G., Libertino, J.A. «Clinical features and prognostic factors associated with adrenocortical carcinoma: Lahey Clinic Medical Center experience.» *Am Surg* 66 (2000): 73–9. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10651352], last accessed Dec 19, 2019.
56. Macut, D., Ilić, D., Mitrović Jovanović, A., Bjekić-Macut, J. «Androgen-Secreting Ovarian Tumors.» *Front Horm Res* 53 (2019): 100–7. doi: 10.1159/000494906
57. McCluggage, W.G. «Overview of Epithelial Ovarian Carcinoma (EOC): Pathogenesis and General Considerations.» In: *Pathol. Ovary, Fallopian Tube Peritoneum*. Springer London. London (2014): 177–95. doi: 10.1007/978-1-4471-2942-4_8
58. Legro, R.S., Arslanian, S.A., Ehrmann, D.A., et al. «Endocrine Society, Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.» *J Clin Endocrinol Metab* 98 (2013): 4565–92. doi: 10.1210/jc.2013-2350
59. Healy, D.L., Burger, H.G., Marnett, P., et al. «Elevated Serum Inhibin Concentrations in Postmenopausal Women with Ovarian Tumors.» *N Engl J Med* 329 (1993): 1539–42. doi: 10.1056/NEJM199311183292104
60. Lambert-Messerlian, G., Steinhoff, M., Kumar, A., et al. «Comparison of Inhibin Alpha Subunit and Antimüllerian Hormone Immunoreactivity in Granulosa Cell and Mucinous Ovarian Tumors.» *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 25 (2017): 71–7. doi: 10.1097/PAI.0000000000000251
61. Bachelot, A., Meduri, G., Baudin, E., et al. «Hyperandrogenism in a postmenopausal woman presenting with a metastatic ileum endocrine tumor.» *Fertil Steril* 81 (2004): 675–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.040
62. Heinonen, P.K. «Androgen production by epithelial ovarian tumours in postmenopausal women.» *Maturitas* 13 (1991): 117–22. doi: 10.1016/0378-5122(91)90094-7
63. Kaltsas, G.A., Isidori, A.M., Kola, B.P., et al. «The Value of the Low-Dose Dexamethasone Suppression Test in the Differential Diagnosis of Hyperandrogenism in Women.» *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003): 2634–43. doi: 10.1210/jc.2002-020922
64. Picon, M., Lara, J., Sarasa, J., et al. «Use of a long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogue in a postmenopausal woman with hyperandrogenism due to a hilus cell tumour.» *Eur J Endocrinol* 142 (2000): 619. doi: 10.1530/eje.0.1420619
65. Larson, B.A., Vanderlaan, W.P., Judd, H.L., McCullough, D.L. «A Testosterone-Producing Adrenal Cortical Adenoma in an Elderly Woman.» *J Clin Endocrinol Metab* 42 (1976): 882–7. doi: 10.1210/jcem-42-5-882
66. Werk, E.E., Sholiton, L.J., Kales, L. «Testosterone-Secreting Adrenal Adenoma under Gonadotropin Control.» *N Engl J Med* 289 (1973): 767–70. doi: 10.1056/NEJM197310112891502

ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ АНДРОГЕНІВ ТА ДІАГНОСТИКИ ПРИЧИН ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ В МЕНОПАУЗІ

Огляд літератури

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

Зі збільшенням тривалості життя жінок питання медичного супроводу взаємов'язаних між собою гормональних, кардіометаболічних і косметичних змін, викликаних менопаузою, стають все актуальнішими. Прояви і наслідки гіперандрогенії (ГА) в жінок пері- та менопаузального віку як в контексті кардіометаболічних порушень, так і дерматопатій часто викликають у лікарів труднощі в діагностиці та невизначеність у менеджменті. В цьому літературному огляді представлені дані сучасних досліджень щодо особливостей синтезу, транспорту і периферичної конверсії андрогенів у менопаузі в нормі та у жінок із синдромом полікістозних яєчників, а також пухлинні і непухлинні причини ГА в менопаузі.

У більшості жінок в менопаузі на фоні прогресивного зниження естрогенів спостерігається відносна ГА, яка формується переважно за рахунок посилення синтезу яєчникових андрогенів на фоні менопаузальних рівнів лютеїнізуючого гормону і зростання фракції біодоступного тестостерону, зумовленої зниженням рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони.

Причини істинної (патологічної) ГА в менопаузі можна розділити на непухлинні, представлені генетично детермінованими синдромами (синдром полікістозних яєчників, неklasичні форми гіперплазії кори наднирників), яєчковим гіпертекозом та ятрогенними причинами, і пухлинні – здебільшого гормонопродукуючі пухлини наднирників та яєчників.

Діагностика причин ГА в менопаузі може являти собою складну задачу, успішно розв'язати яку дозволяє комплексний підхід, що складається з наступних кроків: ретельного аналізу анамнестичних даних, деталі якого можуть вказати на наявність раніше недіагностованого синдрому полікістозних яєчників або неklasичних форм гіперплазії кори наднирників; анамнезу захворювання (поступовий чи раптовий розвиток і наростання проявів ГА як ознаки пухлинного чи непухлинного її походження); огляду і фізикального обстеження (об'єктивна оцінка ступеня ГА, ознак інсулінорезистентності, ендокринопатій); лабораторної діагностики (підтвердження біохімічної ГА, походження ГА та її вираженості, онкомаркерів у разі підозри на пухлинний генез); додаткових методів обстеження (УЗД, МРТ) та в окремих випадках функціональних проб.

Ключові слова: гіперандрогенія, наднирники, яєчники, гіпертекоз, синдром полікістозних яєчників, неklasичні форми вродженої гіперплазії кори наднирників, вірилізація, андрогенопродукуючі пухлини, менопауза, антимюллерів гормон, інгібіти.

ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА АНДРОГЕНОВ И ДИАГНОСТИКИ ПРИЧИН ГИПЕРАНДРОГЕНИИ В МЕНОПАУЗЕ

Обзор литературы

О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца, научный консультант медицинской лаборатории «ДЛА», г. Киев

Т.М. Тутченко, к. мед. н., ст. научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ» им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины, научный консультант медицинской лаборатории «ДЛА», г. Киев

С увеличением продолжительности жизни женщин вопрос медицинского сопровождения взаимосвязанных между собой гормональных, кардиометаболических и косметических изменений, вызванных менопаузой, становится все более актуальным. Проявления и последствия гиперандрогенности (ГА) у женщин перименопаузального и менопаузального возраста как в контексте кардиометаболических нарушений, так и дерматопатий часто вызывают у врачей трудности в диагностике и неопределенность в менеджменте.

В этом литературном обзоре представлены данные современных исследований об особенностях синтеза, транспорта и периферической конверсии андрогенов в менопаузе в норме и у женщин с синдромом поликистозных яєчников, а также опухолевые и неопухолевые причины ГА в менопаузе.

У большинства женщин в менопаузе на фоне прогрессивного снижения эстрогенов наблюдается относительная ГА, которая формируется преимущественно за счет усиления синтеза яєчниковых андрогенов на фоне менопаузальных уровней лютеинизирующего гормона и роста фракции биодоступного тестостерона, обусловленной снижением уровня глобулина, связывающего половые гормоны.

Причины истинной (патологической) ГА в менопаузе можно разделить на неопухолевые, представленные генетически детерминированными синдромами (синдром поликистозных яєчников, неklasические формы гиперплазии кори надпочечников), яєчковым гипертекозом и ятрогенными причинами, и опухолевые – в основном гормонопродуцирующие опухоли надпочечников и яєчников.

Диагностика причин ГА в менопаузе может представлять собой сложную задачу, успешно решить которую позволяет комплексный подход с применением следующих шагов: тщательного анализа анамнестических данных, детали которого могут указать на наличие ранее недиагностированного синдрома поликистозных яєчников или неklasических форм гиперплазии кори надпочечников; анамнеза заболевания (постепенное или внезапное развитие и нарастание проявлений ГА как признаков ее опухолевого или неопухолевого происхождения), осмотра и физикального обследования (объективная оценка степени ГА, признаков инсулинорезистентности, ендокринопатий); лабораторной диагностики (подтверждение биохимической ГА, происхождения ГА и ее выраженности, онкомаркеров в случае подозрения на опухолевый генез); дополнительных методов обследования (УЗИ, МРТ) и в отдельных случаях функциональных проб.

Ключевые слова: гиперандрогенія, надпочечники, яєчники, гипертекоз, синдром поликистозных яєчников, неklasические формы вроджденной гиперплазии кори надпочечников, вірилізація, андрогенопродуцирующие опухоли, менопауза, антимюллеров гормон, ингибиторы.

ANDROGEN SYNTHESIS IN MENOPAUSE AND DIAGNOSIS OF CAUSES OF HYPERANDROGENISM IN MENOPAUSE

Literature review

O.A. Burka, PhD, associate professor of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, O.O. Bogomolets National Medical University, scientific consultant of the Medical Laboratory "DILA", Kyiv

T.M. Tutchenko, PhD, researcher of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", scientific consultant of the Medical Laboratory "DILA", Kyiv

Increasing life expectancy makes the issue of medical management of hormonal, cardiometabolic and cosmetic changes caused by menopause increasingly relevant. The manifestations and consequences of hyperandrogenism (HA) in women of perimenopausal and menopausal age, both in context of cardiometabolic disorders and dermatopathies, often cause difficulties in diagnosis and uncertainty in management among medical specialists.

This literature review presents data from current studies on differences of synthesis, transport, and peripheral conversion of androgens in menopause in healthy women and in women with polycystic ovary syndrome, as well as on tumorous and non-tumorous causes of HA in menopause.

Most menopausal women have a relative HA due to increased ovarian synthesis caused by high luteinizing hormone levels and progressive estrogen decline, as well as increase of bioavailable testosterone fraction caused by a decrease in sex hormone binding globulin.

The causes of true (pathological) HA in menopause can be divided into non-neoplastic, represented by genetically determined syndromes (polycystic ovary syndrome, non-classical forms of congenital adrenal hyperplasia), ovarian hypertecosis, iatrogenic causes; and neoplastic causes – adrenal and ovarian tumors.

Diagnosis of the causes of HA in menopause can be a difficult task, successfully solved by a comprehensive approach with the use of next steps: careful analysis of anamnestic data, the details of which may indicate the presence of pre-existing polycystic ovary syndrome or non-classical congenital adrenal hyperplasia; history of the disease (gradual or sudden development of HA as signs of tumorous or non-tumorous origin) examination and physical examination (objective assessment of the degree of HA, signs of insulin resistance or endocrinopathy); use of laboratory diagnostics (confirmation of biochemical hyperandrogenism and use of oncologic markers in case of suspicion of certain types of tumors); additional methods of examination (ultrasound, MRI) and in some cases functional tests.

Keywords: hyperandrogenism, adrenal glands, ovaries, hypertecosis, polycystic ovary syndrome, non-classical forms of congenital adrenal cortex, virilization, androgen-producing tumors, menopause, anti-Müllerian hormone, inhibin.