

# НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНСЕНСУС ЩОДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК ІЗ ГІПЕРАНДРОГЕНІЄЮ (2016)

## ВИЗНАЧЕННЯ

Гіперандрогенія (ГА) – найбільш поширена ендокринопатія у жінок, спричинена надмірною продукцією андрогенів яєчниками та/або наднирниками чи підвищенням локальної тканинної чутливості до циркулюючих андрогенів. До частих та характерних проявів ГА належать дерматопатії (акне, алопеція, себорея та гірсутизм) і синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Окрім цього, ГА може проявлятися порушеннями репродуктивної функції жінки, такими як розлади овуляції, безпліддя та невиношування вагітності [1].

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

За даними літератури, ознаки ГА спостерігаються в 10–20% жінок [1]. Окрім високої поширеності в популяції, доведено зв'язок ГА не тільки з порушеннями репродуктивної функції, зокрема з безпліддям, але і з ускладненнями вагітності (гестаційний діабет, передчасні пологи, прееклампсія), метаболічними розладами, підвищеним ризиком раку ендометрія, цукровим діабетом 2-го типу, серцево-судинними захворюваннями [2].

## ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ

Поняття «гіперандрогенія» є узагальненим, оскільки включає в себе різні за патогенезом стани, але зі схожими клінічними проявами [1].

Причинами виникнення ГА станів можуть бути:

- 🔴 збільшення синтезу андрогенів у яєчниках та/або наднирниках;
- 🔴 посилене перетворення тестостерону в більш активну форму – дигідротестостерон внаслідок підвищення активності 5 $\alpha$ -редуктази;
- 🔴 зниження рівня глобуліну, який зв'язує статеві стероїди (ГЗСС);
- 🔴 підвищена чутливість рецепторів сальних залоз і волосяних фолікулів до андрогенів;
- 🔴 прийом препаратів із андрогенним ефектом (андрогени, анаболічні стероїди, даназол та ін.).

ГА може сформуватися при гіпоталамічному синдромі пубертатного та постпубертатного періодів, вродженій дисфункції кори наднирників, гіпотиреозі, гіперпролактинемії, ожирінні, стресі, анорексії, пухлинах гіпофізу (акромегалія, хвороба Кушинга) (вторинна ГА).

Існує також ідіопатична ГА, яка проявляється периферичними клінічними симпто-

мами за відсутності порушень функції наднирників, розладів овуляції і полікістозних змін яєчників. Ідіопатична форма ГА може бути пов'язана з надлишковою активністю ферменту 5 $\alpha$ -редуктази, який сприяє перетворенню тестостерону на дигідротестостерон у волосяних фолікулах, і найчастіше проявляється гірсутизмом різного ступеня на тлі нормального овуляторного менструального циклу (МЦ). Також причиною ідіопатичної ГА може бути висока щільність андрогенових рецепторів у волосяних фолікулах за нормального рівня тестостерону (частіше є причиною акне).

В структурі захворюваності переважає ГА з дерматопатіями, яка характеризується підвищеною чутливістю сально-волосяних фолікулів до нормальних рівнів андрогенів. Рідше зустрічається секреторна ГА, за якої визначаються підвищені рівні андрогенів у крові.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

ГА може проявлятися ізольованим клінічним симптомом (наприклад, гірсутизмом або акне), однак набагато частіше спостерігається поєднання симптомів у різних комбінаціях.

## Гірсутизм

Гірсутизм – посилений ріст волосся в жінок за чоловічим типом [3]. У разі наявності гірсутизму в жінки з регулярним овуляторним циклом і нормальним рівнем циркулюючих андрогенів (індекс вільного тестостерону в нормі при повторному дослідженні) встановлюється діагноз «ідіопатичний гірсутизм» (частота:  $\leq 20\%$  в популяції) [4].

У переважній більшості випадків наявність гірсутизму є проявом гіперпродукції андрогенів. Проте в деяких випадках за умови підвищення рівнів андрогенів гірсутизм може бути відсутнім (наприклад, у жінок азійського походження, в яких гірсутизм зустрічається дуже рідко). Гірсутизм може також слабо проявлятися в підлітків, прогресуючи з віком [3]. За наявності гірсутизму спостерігається посилений ріст термінального волосся, подібного до того, що зазвичай знаходиться в пахвових зонах або в ділянці лобка. Надмірне оволосіння за чоловічим типом у жінок може виявлятися на обличчі, грудях, спині, по середній лінії живота, в області сідниць, на плечах і стегнах.



## В.В. КАМІНСЬКИЙ

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерство і гінекологія», заступник голови з клінічних питань, завідувач кафедрою акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ)  
ORCID: 0000-0002-5369-5817

## Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гінекологія», заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» (Київ)  
ORCID: 0000-0002-5498-4143

## Ю.О. ДУБОССАРСЬКА

д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
ORCID: 0000-0002-4040-227X

та інші (с. 29)

## Акне

Акне (лат. *acne vulgaris*) – це хронічне захворювання апарату сальних залоз, що маніфестує переважно в пубертатному віці і характеризується гіперпродукцією шкірного сала, порушенням процесів фолікулярної кератинізації, колонізацією *Propionibacterium acnes* та запаленням [5].

Акне найчастіше зустрічається в дівчат (14–17 років) та жінок молодого віку (18–29 років). Частота акне в цих вікових групах досягає 60–75%. Близько 10% жінок страждають на персистуючу форму акне навіть у віці 50–60 років [6–8].

Акне відносять до мультифакторних розладів, серед яких, на думку більшості авторів, важливу патогенетичну роль відіграють кілька механізмів [9]:

- гіперпродукція шкірного сала з гіперплазією сальних залоз;
- гіперкератинізація вивідних протоків сальних залоз;
- колонізація *Propionibacterium acnes* у сально-волосяному фолікулі.

Крім того, згідно з даними досліджень, важливу роль в процесі розвитку акне також можуть відігравати нейроендокринні порушення, генетичні і зовнішні фактори (лікарські засоби, паління), стрес та резистентність пропіонових бактерій до антибіотиків [10, 11].

Поява або загострення акне пов'язані з надмірною секрецією шкірного сала (себума) і закупоркою волосяного фолікула епітелієм, що відлущується [12]. Розмноження пропіонових бактерій, гідроліз тригліцеридів себума під дією бактеріальної ліпази до гліцерину і вільних жирних кислот сприяють виникненню запалення фолікула.

Розрізняють такі стадії розвитку акне:

- незапальне ураження: закритий комедон, відкритий комедон;
- запальне ураження: папула, пустула, кіста, вузол;
- постакне: рубці.

Генетично детерміновані відмінності в чутливості волосяного фолікула до андрогенів обумовлюють варіабельність клінічних проявів ГА [12]. Персистенція акне має спонукати лікаря до виключення андрогенозалежних захворювань. Слід зазначити, що в молодих жінок із акне часто спостерігається порушення овуляції. Як показано в одному з відповідних досліджень, у 45% жінок акне було пов'язано з полікістозом яєчників [13].

## Андрогенна алопеція

Приблизно в 15% жінок репродуктивного віку з маніфестацією алопеції і відсутністю інших проявів ГА спостерігається підвищений рівень андрогенів [12]. Зазвичай випадання або зрідження волосся відзначається на маківці і втім'яній ділянці, але іноді може мати дифузний характер. За тяжких форм ГА з вірилізацією спостерігається типове облісіння за чоловічим типом із втратою волосся в скроневих ділянках.

## Вірилізація

Більш високі рівні андрогенів призводять до вірилізації, що характеризується кліторомегалією, огрубінням голосу, вираженим гірсутизмом, збільшенням м'язової маси, гіпотрофією молочних залоз, аменореєю. Симптоми вірилізації найчастіше виникають на фоні ГА пухлинного генезу,

при вірильній формі аденогенітального синдрому, стромальному текоматозі, синдромі HAIR-AN (який включає гіперандрогенію (HA), інсулінорезистентність (IR) та чорний акантоз (AN)) [14, 15]. Розвиток вірильного синдрому слід підозрювати також при швидкому прогресуванні проявів ГА з олігоменореєю або аменореєю.

## Порушення МЦ

ГА призводить до порушень функціонального стану репродуктивної системи жінки: приблизно в 50–70% випадків ГА діагностуються порушення МЦ, у 60–74% випадків – ендокринне безпліддя і в 21–32% – невиношування вагітності, що пов'язані з порушенням секреції та метаболізму андрогенів [16].

Клінічні прояви менструальної дисфункції включають оліго-/аменорею, аномальні маткові кровотечі, передменструальний синдром, дисменорею [12]. Форма порушень менструальної функції варіює від спорадичних епізодів олігоовуляції та ановуляції до аменореї.

Зазвичай у жінок із порушенням овуляції на фоні ГА спостерігається нормальне або запізніле менархе, яке супроводжується нерегулярними менструаціями і епізодами аменореї. В значній кількості пацієнок із ГА зберігаються регулярні менструації (з інтервалом близько 4 тижнів), але виявляється порушення овуляції: пролонгована фолікулярна фаза, недостатність лютеїнової фази, ановуляція.

## Синдром полікістозних яєчників

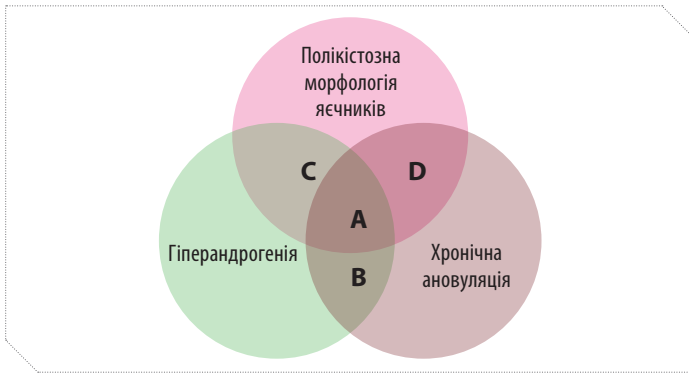
ГА може проявлятися СПКЯ, який є дуже поширеним ендокринним порушенням серед жінок репродуктивного віку. Згідно з даними різних авторів [17–19], СПКЯ у загальній популяції спостерігається в 6–15% жінок. Серед жінок із СПКЯ гірсутизм зустрічається в 72% випадків, акне – в 15%, безпліддя – в 33%, порушення овуляції – у 65–85% [20–22].

Зазвичай СПКЯ виявляється вже в ранньому репродуктивному періоді, його клінічні прояви вкрай варіабельні та можуть включати:

- порушення МЦ на тлі оліго-/ановуляції;
- безпліддя;
- полікістозні яєчники за даними УЗД;
- дерматопатії (акне, гірсутизм, зменшення росту волосся на голові в області «скальпа»);
- метаболічні порушення: ожиріння, інсулінорезистентність (IP) і, як наслідок, метаболічний синдром [23].

Більшість провідних наукових гінекологічних товариств рекомендує дотримуватися Роттердамських критеріїв для діагностики СПКЯ [24]. Робочою групою експертів Національного інституту здоров'я США (National Institute of Health, NIH), яка базувалася на методології даних доказової медицини (NIH Evidence-based Methodology Workshop) [24], було рекомендовано виділяти 4 фенотипи СПКЯ (клінічні варіанти), що включають такі прояви (рис. 1):

- фенотип А (класичний): гіперандрогенія + ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- фенотип В (неповний класичний): гіперандрогенія + ановуляція;
- фенотип С (овуляторний): гіперандрогенія + полікістозні яєчники (за даними УЗД);



**Рисунок 1.** Фенотипи (клінічні варіанти) СПКЯ

❖ фенотип D (неандрогенний): ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД).

Згідно з критеріями, запропонованими NIH у 2012 році, діагноз СПКЯ вважають повним лише тоді, коли вказаний його клінічний варіант, який лежить в основі вибору індивідуального лікування пацієнтки. Такий розподіл СПКЯ за фенотипом може допомогти лікарю оцінити рівень ризиків і профіль можливих супутніх порушень. Так, ГА частіше корелює з метаболічними порушеннями, тоді як порушення МЦ і полікістозні яєчники за даними УЗД – з безпліддям.

ГА зустрічається в 65–75% пацієток із СПКЯ та має місце в 3-х із 4-х фенотипів. ГА пов'язана з надмірною гландулярною (в яєчниках і наднирниках) і екстрагандулярною (в т. ч. у шкірі) продукцією андрогенів. Крім того, ключову роль у патогенезі синдрому відіграє ІР [25]. ГА та ІР – дві ключові ланки патогенезу цього захворювання – утворюють патологічне «замкнене коло»:

- ❖ високий рівень андрогенів сприяє формуванню абдомінального ожиріння та ІР;
- ❖ ІР призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, що в свою чергу сприяє утворенню андрогенів в яєчниках і корі наднирників;
- ❖ гіперінсулінемія пригнічує утворення в печінці ГЗСС, що сприяє підвищенню в плазмі вільних фракцій андрогенів (особливо тестостерону).

Окрім вищезазначених проявів, у жінок із ГА частіше діагностується гіперплазія ендометрія (внаслідок гіперестрогенії на фоні ановуляторних циклів) та посилення ароматазного шляху метаболізму андрогенів. Гормональний дисбаланс частіше призводить до змін в молочних залозах, зокрема мастопатії.

### Психоемоційні розлади

Акне, гірсутизм та інші клінічні прояви ГА можуть мати руйнівний психосоціальний ефект у молодих дівчат і жінок репродуктивного віку [26, 27]. Андрогени діють на центральну нервову систему, регулюючи не тільки нейроендокринну функцію, але і поведінкові та емоційні процеси. Відповідно, в цьому випадку в пацієток можна спостерігати ряд емоційних розладів: депресію від легкого до середнього ступеня тяжкості, емоційну лабільність, підвищений рівень тривожності та агресії. Кожна друга пацієнтка з вираженими вугровими висипаннями страждає на психоемоційні розлади, у 38% хворих можна виявити клінічно значущі ознаки де-

пресії, а кожна п'ята жінка висловлює суїцидальні думки [27]. Крім цього, ГА сама по собі здатна безпосередньо впливати на емоційно-поведінкові процеси [27], провокуючи депресії (в 4 рази частіше, ніж в популяції), емоційну лабільність, тривожність і агресивність (в 7 разів частіше, ніж в популяції) [28, 29], які супроводжуються соціальною дезадаптацією.

### Гіперандрогенія у підлітків

Частим симптомом СПКЯ у підлітковому віці є оліго-/аменорея, яка виникає протягом перших років після настання менархе. Найчастіше оліго-/аменорея є першим симптомом СПКЯ, особливо в підлітків із надмірною вагою, акне та гірсутизмом. У популяційних дослідженнях було продемонстровано, що в 45–57% дівчат із оліго-/аменореєю пізніше діагностується СПКЯ [30, 31]. Ранні розлади менструальної функції в половині випадків зберігаються в подальші роки [31, 32].

### Акушерські аспекти СПКЯ

Жінки з СПКЯ являють собою групу ризику щодо розвитку несприятливих результатів вагітності. Ризик ускладненого перебігу вагітності є вищим у жінок із класичним фенотипом СПКЯ. Передгравідарна підготовка жінок із СПКЯ повинна включати відмову від паління, модифікацію способу життя та прийом фолієвої кислоти [33].

Жінки з СПКЯ повинні ретельно обстежуватись під час вагітності у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку гестаційного діабету, гестаційної гіпертензії, преєклампсії, передчасних пологів і пов'язаних із цим ускладнень, зокрема збільшенням захворюваності новонароджених [33]. Небажаним наслідком ГА під час вагітності можуть бути поведінкові та нейроендокринні прояви порушень статевої диференціації мозку в потомства жіночої статі.

### ДІАГНОСТИКА

**Мета діагностичного пошуку** – визначення ступеня тяжкості клінічних проявів, джерела та патогенезу гіперпродукції андрогенів, впливу на репродуктивну функцію, оцінка метаболічних і кардіоваскулярних ризиків.

### Анамнез

З метою визначення напрямку діагностичного пошуку необхідно зібрати детальний анамнез для з'ясування наступних обставин: вік менархе, характер МЦ (частота, тривалість, менструальна крововтрата та ознаки дисменореї), репродуктивний анамнез; вік початку і прогресування акне, гірсутизму, себореї, алопеції, прийом будь-яких медикаментів (якщо проводилася терапія), сімейний анамнез (наявність у родичів гірсутизму, акне, ендокринного безпліддя, цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинних захворювань, дисліпідемії, ожиріння, раннього (до 35 років) облісіння у чоловіків-родичів).

### Фізикальний огляд

Необхідно оцінити: антропометричні показники (зріст, вага, індекс маси тіла (ІМТ) (табл. 1), об'єм талії і стегон); вираженість і розподіл гірсутизму за модифікованою шкалою Феррімана-Галлвея (Ferriman-Gallwey) (рис. 2) [34, 35]; акне (табл. 2), алопеції; наявність чорного акантозу.



**Таблиця 1.** Класифікація маси тіла в дорослих (ВООЗ, 2000, 2004) [36]

Класифікація	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>
<b>Недостатня маса</b>	< 18,5
Тяжка худорба	< 16,0
Помірна худорба	16,0–16,99
Легка худорба	17,0–18,49
<b>Норма</b>	18,5–24,99
<b>Надлишкова маса</b>	≥ 25,0
Передожиріння (гладкість)	25,0–29,99
<b>Ожиріння</b>	≥ 30,0
Ожиріння I ступеня	30,0–34,99
Ожиріння II ступеня	35,0–39,99
Ожиріння III ступеня	≥ 40,0

Слід провести гінекологічне обстеження, звертаючи увагу на будову зовнішніх статевих органів і наявність об'ємних утворень яєчників, а також пальпацію молочних залоз (описати наявність галактореї, якщо є).

ІМТ розраховують за формулою:  $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2$  (кг/м<sup>2</sup>).

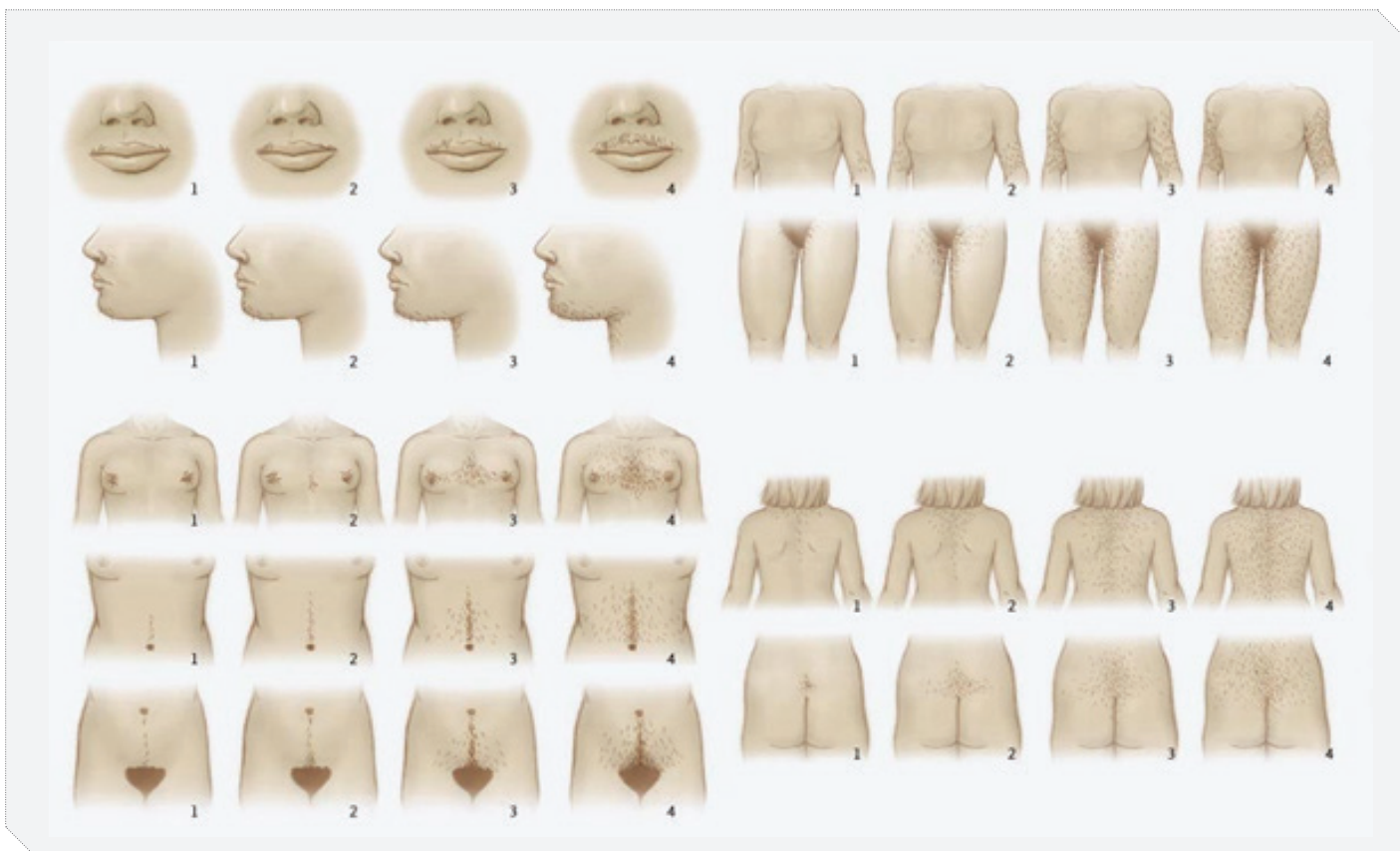
Згідно з визначенням ВООЗ, надлишкову масу тіла діагностують при ІМТ від 25,0 до 29,99 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння – при перевищенні вказаної межі (табл. 1) [36].

Виразеність і розподіл гірсутизму визначають за модифікованою шкалою Феррімана-Галлвея, при цьому проводиться оцінка росту волосся на 9 андроген-чутливих ділянках тіла жінки, кожна з яких оцінюється за бальною шкалою [34]. У жінок європейської раси загальна сума більше 8 балів є індикатором гірсутизму і підвищеного рівня андрогенів (рис. 2).

**Таблиця 2.** Адаптована таблиця для визначення ступеня тяжкості перебігу акне [5]

Ступінь тяжкості акне / наявність та число елементів ураження	Легке акне: <i>acne comedonica</i>	Середньотяжке акне: <i>acne papulo-pustulosa</i>	Тяжке акне: <i>acne nodosa</i>	Дуже тяжке акне: <i>acne conglobata, acne fulminans*</i>
Комедони	< 20	> 20	> 20	Численні
Папули/пустули	< 10	10–20	> 20	> 20
Вузли (менше 1 см)	Відсутні	< 10	10–20	> 20
Вузли/кісти/фістули	Відсутні	Відсутні	Відсутні або < 5	> 5
Запалення	Відсутнє	Наявне	Виражене	Сильно виражене, глибоке
Рубці	Відсутні	Відсутні	Наявні	Наявні

\* У зв'язку зі стрімким розвитком симптоматики, тяжким загальним станом пацієнтки фульмінантні вугри (синонім: грамнегативний фолікуліт) розцінюються як дуже тяжка форма акне незалежно від кількості елементів висипки.



**Рисунок 2.** Модифікована шкала Феррімана-Галлвея

Кожний з дев'яти найбільш чутливих до андрогенів ділянок тіла жінки присвоюється бал від 0 (немає волосся) до 4 (найбільш виражений ріст волосся), і ці окремі бали підсумовуються, щоб підрахувати гірсутне число.

Критерії оцінки ступеня тяжкості гірсутизму:

- 🔴 легкий (до 15 балів);
- 🟡 помірний (16–25 балів);
- 🔴 тяжкий (більше 25 балів).

Перед оцінкою гірсутизму рекомендовано протягом щонайменше 4-х тижнів не здійснювати епіляцію чи видаляти волосся за допомогою воску, а також упродовж не менше 5 днів уникати гоління волосся.

Для оцінки тяжкості перебігу акне найбільш прийнятним визнано поєднаний підхід, відповідно до якого визначається характер і розповсюдженість елементів акне та підраховується їхня кількість [5]. Цей підхід лежить в основі адаптованої класифікації ступенів тяжкості акне і обумовлює подальшу терапевтичну тактику (табл. 2).

### Лабораторна діагностика

Гормональні дослідження бажано проводити в спеціалізованій лабораторії, де контролюється якість вимірювань та розраховані референтні значення показників для здорових жінок [37, 21].

Авторитетні наукові спільноти – Товариство з гіперандрогенії та СПКЯ (Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society, AE-PCOS Society) і Ендокринологічне товариство (Endocrine Society) пропонують визначати рівень вільного тестостерону, який дозволяє оцінити надлишок андрогенів на фоні нормальних значень загального тестостерону, наприклад, у разі пригнічення в печінці продукції глобуліну, що зв'язує статеві стероїди [37]. Однак в Україні визначення концентрації вільного тестостерону в діагностичних лабораторіях переважно проводиться методом імуноферментного аналізу, який, на відміну від методу рідинної хроматографії – мас-спектрометрії, не є достатньо ефективним, що суттєво обмежує використання цього показника для діагностики ГА.

До найбільш інформативних показників у діагностиці ГА, згідно з рекомендаціями Європейського товариства ендокринологів (European Endocrine Society, ESS) [38], належать індекс вільного тестостерону та андростендіон. Вільний і загальний тестостерон мають відносно низьку чутливість, а висока чутливість андростендіону (попередника тестостерону) була нещодавно показана з використанням хроматографії-мас-спектрометрії.

Індекс вільного тестостерону – розрахунковий показник, який визначає співвідношення молярної концентрації загального тестостерону до молярної концентрації ГЗСС (у %). Цей показник корелює з рівнем біологічно доступного тестостерону та широко використовується як інформативний маркер андрогенного статусу.

Відповідно до рекомендацій Американського дерматологічного товариства (American Society of Dermatology) від 2016 р., рутинна оцінка рівня гормонів (наприклад, андрогенів) для більшості пацієток з акне не є обов'язковою, оскільки будь-які зміни в яєчниках і гормональні порушення в них зазвичай відсутні. Однак лабораторну оцінку рівнів гормонів обов'язково слід проводити в пацієток з акне, які мають інші прояви ГА, зокрема порушення МЦ та гірсутизм.

У рекомендаціях ESS зазначено [38], що співвідношення лютеїнізуючий гормон (ЛГ)/фолікулостимулюючий

гормон (ФСГ) не є діагностичним критерієм СПКЯ. Високі циркулюючі рівні ЛГ і співвідношення ЛГ/ФСГ більше за 2,5 визначаються приблизно у 70% жінок із СПКЯ, проте співвідношення менше за 2 не є критерієм виключення даної патології [12].

Підвищений рівень антимюлерового гормону (> 4,5 нг/мл) може бути корисним при діагностиці СПКЯ, якщо немає можливості провести якісну ультразвукову оцінку морфології яєчників [39].

### Диференційна діагностика

Диференційна діагностика ГА з метою виключення інших захворювань перш за все передбачає виключення захворювань щитоподібної залози, гіперпролактинемії і неklasичної форми вродженої дисфункції кори наднирників [21].

Критерієм діагностики гіпотиреозу є підвищення рівня тиреотропного гормону вище за його референтні значення та зниження концентрації вільної фракції тироксину [2].

Діагностика гіперпролактинемії базується на визначенні рівня та молекулярних форм пролактину сироватки крові.

Основним критерієм діагностики неklasичної форми вродженої дисфункції кори наднирників є підвищення рівня 17-ОН-прогестерону. У деяких випадках, в залежності від особливостей метаболічних порушень, може відзначатись підвищення рівня прогестерону в ранню фолікулінову фазу МЦ, а також зниження рівня кортизолу. Для диференційної діагностики вродженої дисфункції кори наднирників визначають базальний рівень 17-ОН-прогестерону в сироватці крові у фолікулінову фазу МЦ. Якщо його рівень перевищує 8 нг/мл, то в діагнозі немає сумнівів. Стимуляційний тест із адренкортикотропним гормоном (АКТГ) рекомендовано проводити лише за умов виявлення 17-ОН-прогестерону на межі референтних значень (від 2,5–3,3 до 8 нг/мл) [40]. Для цього після вимірювання базального рівня 17-ОН-прогестерону вводиться 0,25 мг синтетичного аналога АКТГ та повторно через 1 годину вимірюють рівень 17-ОН-прогестерону. Якщо він підвищується понад 10 нг/мл, встановлюється діагноз вродженої дисфункції кори наднирників. У певних випадках для підтвердження цього діагнозу можуть бути використані генетичні методи дослідження [40].

Підвищений рівень дегідроепіандростерону сульфату в крові вказує на гіперпродукцію андрогенів наднирниками. Якщо концентрація підвищена в багато разів – необхідно виключити пухлинну природу ГА. За умови виявлення дегідроепіандростерону сульфату на межі референтних значень рекомендовано проведення стимуляційної проби з дексаметазоном [12].

Дексаметазонова проба в залежності від дози може бути:

- 🔴 малою дексаметазоновою пробою;
- 🟡 великою дексаметазоновою пробою.

### Мала дексаметазонова проба

Мала дексаметазонова проба дозволяє відрізнити екзогенний гіперкортицизм від ендогенного.

До екзогенного гіперкортицизму відносять: надмірне надходження препаратів глюкокортикоїдів при різних захворюваннях, підвищення рівня кортизолу при ожирінні,

алкоголізмі, цукровому діабеті, дієнцезфальному синдромі, хронічному гепатиті і цирозі печінки, вагітності.

Таке підвищення кортизолу в крові (крім надлишкового надходження препаратів) називають ще функціональним гіперкортицизмом. Рівень кортизолу знижується при усуненні причини.

Існує два варіанти проведення малої дексаметазонової проби: класична і скорочена.

### *Класичний варіант.*

У перший день о 8:00 проводиться забір крові для визначення вихідного рівня кортизолу. Потім протягом 48 годин приймається 0,5 мг (1 таблетка) дексаметазону кожні 6 годин. На третій день вранці о 8:00 знову визначається рівень вільного кортизолу. Чутливість методу – 97–100%.

### *Скорочений варіант.*

У перший день о 8:00 – забір крові на вихідний рівень вільного кортизолу. О 23:00 того ж дня пацієнтом приймається 1 мг (2 таблетки) дексаметазону. На другий день вранці о 8:00 – повторний забір крові для визначення вільного кортизолу. Чутливість методу трохи нижча – 95%.

### *Інтерпретація результатів.*

Інтерпретація результатів однакова для обох варіантів. У нормі і при функціональному гіперкортицизмі відбувається зниження рівня кортизолу більш ніж у 2 рази. В цьому випадку проба вважається позитивною.

При ендегенному гіперкортицизмі проба буде негативною, оскільки є осередки автономної секреції гормонів, на які дексаметазон у цій дозі не діє.

### **Велика дексаметазонова проба**

Коли встановлена ендегенна причина підвищеного рівня кортизолу в крові, тобто мала проба виявилася негативною, проводять велику дексаметазонову пробу, яка дозволяє розрізнити між собою хворобу і синдром Іценко-Кушинга. В цьому випадку використовується вже велика доза дексаметазону, а сама проба також має 2 варіанти: класичний і скорочений.

### *Класичний варіант.*

У перший день о 8:00 визначається вихідний рівень вільного кортизолу в крові. Далі протягом 48 годин приймається 2 мг (4 таблетки) дексаметазону кожні 6 годин. На третій день о 8:00 – повторний забір крові на вільний кортизол.

### *Скорочений варіант.*

У перший день о 8:00 – забір крові і визначення вихідного рівня вільного кортизолу. О 23:00 цього ж дня пацієнтом приймається 8 мг (16 таблеток) дексаметазону. На другий день о 8:00 – повторний забір крові на вільний кортизол.

### *Інтерпретація результатів.*

Інтерпретація проби однакова в обох випадках. При прийомі великої дози дексаметазону при хворобі Іценко-Кушинга відбувається зниження рівня вільного кортизолу на 50% і більше від вихідного. Проба вважається позитивною.

При надниркових формах Іценко-Кушинга, а також при ектопічному АКТГ-синдромі зниження не відбувається, і проба залишається негативною.

За наявності гірсутного синдрому за умов нормальних значень вищезазначених показників з метою оцінки активності 5 $\alpha$ -редуктази можливо визначення концентрації дигідротестостерону.

Перед проведенням оцінки рівня гормонів жінкам, які застосовують комбіновані оральні контрацептиви (КОК), потрібно відмінити прийом препарату щонайменше на 1 цикл.

### **Оцінка вуглеводного обміну**

Пацієнткам із СПКЯ необхідно визначати вміст глюкози в крові натщесерце [41]. Потім як скринінговий тест на ІР і цукровий діабет 2-го типу призначають двогодинний пероральний глюкозотолерантний тест (із 75 г сухої глюкози). Якщо такої можливості немає, визначають концентрацію глікозильованого гемоглобіну. У пацієток із СПКЯ тест слід повторювати не менше ніж раз на 1–2 роки [2, 42].

Непряму оцінку ІР на практиці виконують за допомогою індексу НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), однак його результативність залежить від методики визначення концентрації інсуліну.

### **Критерії діагностики порушення овуляції**

Порушення МЦ: тривалість циклу менше за 24 дні або більше за 38 днів. Згадані порушення на фоні оліго-/ановуляції зустрічаються у 75–85% пацієток із СПКЯ [2, 22].

При збереженому МЦ необхідно визначити концентрацію прогестерону в сироватці крові на 20–24 день циклу, і в разі його зниження нижче за 3–4 нг/мл МЦ вважається ановуляторним. Про наявність хронічного порушення овуляції свідчить відсутність овуляції щонайменше в 2-х МЦ із 3-х поспіль [22, 44].

### **Діагностичні критерії СПКЯ**

Діагноз СПКЯ прийнято ставити за критеріями, визначеними Міжнародним консенсусом Європейського товариства з репродукції людини і ембріології та Американського товариства репродуктивної медицини (European Society of Human Reproduction and Embryology & American Society for Reproductive Medicine) (Роттердам, 2003 р.). СПКЯ діагностується, коли в пацієтки наявні хоча б 2 критерії з 3-х перерахованих нижче при виключенні інших причин, які можуть давати схожу клінічну картину (вроджена дисфункція кори наднирників, андроген-продукуючі пухлини, синдром Кушинга):

- надлишкова активність або секреція андрогенів (клінічні та/або біохімічні ознаки ГА);
- оліго-/ановуляція;
- полікістозні яєчники за даними УЗД органів малого тазу.

Підвищені рівні андрогенів визначаються близько у 60–80% випадків ГА. Дослідження рівня андрогенів є допоміжним методом для встановлення діагнозу і в жодному разі не повинно використовуватися як основний критерій або заміна клінічної діагностики СПКЯ [12].

Необхідно також враховувати інші прояви СПКЯ, включаючи ІР та ожиріння. Згідно з рекомендаціями Міжнародного консенсусу з діагностики та лікування СПКЯ 2003 р., скринінг метаболічних факторів ризику проводиться в жінок із ІМТ більше за 27 кг/м<sup>2</sup>: ліпідограма, пероральний тест толерантності до глюкози.

У підлітків СПКЯ слід діагностувати на підставі клінічних і біохімічних ознак ГА (після диференційної діагностики) в



поєднанні з хронічною олігоменореєю [43]. Наявності ан-оуляторних циклів і структурних змін яєчників недостатньо для встановлення діагнозу в молодих дівчат, оскільки ці симптоми можуть бути фізіологічними.

З метою диференційної діагностики в усіх пацієнок із підозрою на СПКЯ слід провести дослідження концентрації тиреотропного гормону, пролактину і 17-ОН-прогестерону [2]. Гіперпролактинемія нерідко може клінічно проявлятися дерматопатією і аменореєю. Захворювання щитовидної залози можуть бути причиною порушень МЦ.

### Інструментальні обстеження

УЗД має надзвичайно важливе значення в диференційній діагностиці СПКЯ та ідіопатичної ГА. Полікістозні яєчники виявляються методом трансвагінальної сонографії близько у 75% пацієнок із СПКЯ [45].

З огляду на значну кількість хибно-позитивних результатів даного дослідження встановлені жорсткі критерії діагнозу СПКЯ:

- візуалізація не менше 12 фолікулів діаметром 2–9 мм хоча б в одному яєчнику та/або
- обсяг хоча б одного яєчника більше за 10 см<sup>3</sup> за відсутності домінуючого фолікула діаметром понад 10 мм [23].

Для жінок, які приймають КОК, зазначені критерії недостатні, тому що при вживанні протизаплідних таблеток зменшується кількість фолікулів та об'єм яєчників.

УЗД для оцінки морфології яєчників слід проводити в ранній фолікулярній фазі.

Крім того, УЗД дозволяє дослідити стан і товщину ендометрія для виключення гіперпластичних процесів і раку ендометрія на фоні гіперестрогенії, а також для визначення показань до гістероскопії та біопсії ендометрія.

При підозрі на ГА пухлинного генезу (різкий початок захворювання, швидке прогресування з розвитком симптомів вірилізації) проводиться трансвагінальна ультрасонографія, МРТ органів малого тазу, які в багатьох випадках дозволяють виявити оваріальну пухлину.

За показаннями може бути рекомендована краніографія в бічній проекції або МРТ голови (при підозрі на патологію гіпофізу), а також КТ і МРТ наднирників, електроенцефалографія (зазвичай призначається суміжними спеціалістами).

### ЛІКУВАННЯ

З метою уникнення прогресування симптомів андрогенізації лікування ГА має починатися якомога раніше.

Патогенетична терапія проявів ГА включає:

- лікування дерматопатій;
- нормалізацію гормонального профілю та менструальної функції;
- захист ендометрія від гіперплазії (наслідок гіперестрогенії на фоні ановуляції);
- надійну контрацепцію при застосуванні антиандрогенів та системних ретиноїдів;
- корекцію метаболічних порушень;
- лікування безпліддя (при актуальності вагітності).

Терапія пацієнок з оліго-/ановуляцією залежить від поставлених цілей. У разі бажання пацієнтки завагітніти може

бути показана індукція овуляції, на фоні якої лікування гірсутизму й акне не проводиться. Якщо на момент обстеження в жінки немає репродуктивних планів, то для лікування пацієнок із порушеннями менструальної функції та/або шкірними проявами ГА рекомендована системна монотерапія з використанням КОК, в деяких випадках у комбінації з топічним лікуванням акне і себореї та косметичними методами лікування гірсутизму [2, 3, 9].

Естроген-гестагенні комбінації – перша лінія лікування СПКЯ, яка сприяє вирішенню низки проблем: відновленню регулярних менструальноподібних кровотеч, захисту ендометрія, нормалізації рівня андрогенів, запобіганню прогресування полікістозних змін в яєчниках, лікуванню дерматопатій, забезпеченню надійної контрацепції.

Перевага надається комбінаціям, що містять прогестин із наступними характеристиками:

- позбавлений парціального андрогенного ефекту (такий прогестин не зменшує позитивного впливу естрогенового компонента на рівень ГЗСС, ліпідний спектр крові та не чинить стимулюючого впливу на андрогенові рецептори);
- характеризується антиандрогенною дією (блокує андрогенові рецептори шляхом конкурентного зв'язування, знижує активність 5 $\alpha$ -редуктази, сприяє підвищенню рівня ГЗСС і позитивно впливає на ліпідний спектр крові).

Прогестини з антиандрогенним ефектом блокують зв'язування тестостерону і дигідротестостерону з андрогеновими рецепторами, можуть запобігати перетворенню вільного тестостерону на дигідротестостерон, також сприяють зменшенню продукції тестостерону внаслідок антигонадотропної дії [1, 9, 12].

На особливу увагу при лікуванні гіперандрогенних станів заслуговують естроген-гестагенні комбінації, що містять прогестини-антиандроцени (табл. 3). В Україні зареєстровані естроген-гестагенні комбінації з такими прогестинами-антиандрогенами як ципротерона ацетат (ЦПА), дроспіренон, дієногест і хлормадінона ацетат (ХМА). Антиандрогенна активність зазначених прогестинів була доведена в тесті Хершбергера, в якому антиандрогенна активність ЦПА була прийнята за 100%. Антиандрогенна активність інших прогестинів в тій самій дозі склала щодо активності ЦПА відповідно: дієногест – 40%, дроспіренон – 30%, ХМА – 20% [46].

У деяких випадках (наприклад, при гіперпродукції надниркових андрогенів при функціональній наднирковій або змішаній ГА) корисним може виявитися парціальний глюкокортикоїдний ефект, який притаманний деяким прогестинам (табл. 3). Наявність глюкокортикоїдного ефекту в ацетильованих похідних прогестерону (в разі застосування у вищих дозах) дозволяє зменшити дозу або уникнути додаткового призначення глюкокортикоїдів. Так, при використанні ЦПА (50–100 мг на добу) може знадобитися корекція дози або відміна глюкокортикоїдів.

Супресія гонадотропнів (ЛГ і ФСГ) при застосуванні естроген-гестагенних комбінацій призводить до зниження продукції оваріальних андрогенів [48–50]. Естрогеновий компонент сприяє підвищенню синтезу ГЗСС в печінці, внаслідок чого знижується концентрація вільного тестостерону [31, 48, 49, 51].

**Таблиця 3.** Парціальні ефекти прогестинів, що входять до складу естроген-гестагенних комбінацій [47]

Прогестин	Ефект			
	Глюкокортикоїдний	Андрогенний	Антиандрогенний	Антимінерало-кортикоїдний
Ципротерона ацетат	+	–	+++	–
Дієногест	–	–	+	–
Дроспіренон	–	–	+	+
Хлормадіона ацетат	+	–	+	–
Дезогестрел	–	+	–	–
Гестоден	–	+	–	–
Норгестимат	–	+	–	–
Левоноргестрел	–	+	–	–
Норетистерону ацетат	–	+	–	–

Своєчасний початок лікування сприяє попередженню прогресування симптоматики ГА, включаючи полікістозні зміни в яєчниках. Здійснюючи протективний вплив на ендометрій, прогестагенний компонент естроген-гестагенної комбінації профілакує розвиток гіперпластичних процесів та раку ендометрія на фоні абсолютної чи відносної гіперестрогенії [52, 53]. Крім того, протягом прийому комбінацій із прогестином-антиандрогеном відбувається нормалізація гормонального фону, що може позитивно впливати на функціональний стан інших органів і систем (наднирників, печінки та ін.) до моменту зачаття.

Доведено, що в пацієток із СПКЯ ризик венозних тромбоемболічних ускладнень є значно вищим, ніж загалом у популяції [54–56]. Так, у масштабному дослідженні за участю 90 тис. пацієток у США було виявлено, що частота венозних тромбоемболій у жінок із СПКЯ на 60% вища, ніж у контрольній групі (відносний ризик 1,6; 95% довірчий інтервал 1,13–2,34) [54]. Поряд із іншими порушеннями обміну речовин схильність до тромбоутворення при СПКЯ також обумовлена гіперінсулінемією, що стимулює синтез інгібітора активатора плазміногену-1 (маркера тромбозів), який в свою чергу пригнічує фібриноліз [39, 57]. Важливу роль також відіграє ретельний збір анамнезу пацієнтки та сімейного анамнезу з метою виключення спадкової тромбофілії.

Як було зазначено вище, КОК відносять до терапії першої лінії при СПКЯ, проте зважаючи на ймовірність поєднання ризиків (СПКЯ, ожиріння, паління, вік, порушення толерантності до вуглеводів та цукровий діабет, мутації генів тромбофілії), особливо важливою є оцінка співвідношення користі/ризиків при призначенні КОК жінкам із СПКЯ [2]. Ризик венозних тромбоемболій при прийомі КОК в цілому є невисоким і набагато нижчий за такий під час вагітності та в ранній післяпологовий період [58]. Своєчасна діагностика, відміна прийому КОК та адекватна антикоагулянтна терапія при тромбозі дозволяють мінімізувати ризики і наслідки ускладнень.

Згідно з медичними критеріями прийнятності використання методів контрацепції Факультету планування сім'ї й охорони репродуктивного здоров'я Великобританії (Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care), жінкам із ожирінням 2-го ступеня і вище КОК не рекомендуються [59]. КОК можуть застосовуватись після нормалізації

маси тіла, однак при ускладненому цукровому діабеті вони протипоказані.

Рекомендації щодо скринінгу факторів ризику та виникнення ускладнень повинні базуватися на критеріях прийнятності методів контрацепції ВООЗ [60].

### Гірсутизм

При лікуванні гірсутизму середнього і тяжкого ступеня рекомендовано застосовувати комбінацію етинілестрадіол (ЕЕ)/ЦПА як монотерапію або в комбінації з ЦПА (10–100 мг на добу протягом перших 10 днів циклу). Комбінація ЕЕ/ЦПА є найбільш вивченою в терапії гірсутизму, в тому числі за наявності інших проявів ГА [61], та схвалена для лікування в багатьох країнах світу і в Україні.

Для лікування гірсутизму легкого ступеня тяжкості можуть застосовуватись КОК із антиандрогенним ефектом (дроспіренон, ХМА) або КОК із нейтральним гестагеном у комбінації з антиандрогенами. Попри відсутність схвалених показань до застосування, КОК можуть застосовуватись з метою контрацепції, одночасно сприяючи лікуванню гірсутизму [3].

З огляду на необхідність довгострокового лікування гірсутизму, обумовленого тривалістю циклу росту волосся, необхідно враховувати, що первинну оцінку ефективності терапії слід проводити не раніше, ніж через 6 місяців від її початку.

При гірсутизмі ефективним є застосування прямих антиандрогенів, проте у зв'язку з необхідністю високоефективної контрацепції та регуляції МЦ їх слід використовувати в поєднанні з естроген-гестагенною комбінацією [3].

На фоні прийому спіронолактону можуть виникати порушення МЦ, болючість молочних залоз та інші побічні реакції [62]. В дослідженнях на тваринах при застосуванні спіронолактону відзначена фемінізація плода чоловічої статі на ранніх термінах вагітності. З огляду на це рекомендується одночасне застосування спіронолактону та КОК з метою регуляції МЦ і запобігання вагітності.

Монотерапія антиандрогенами повинна використовуватись лише за наявності протипоказань до застосування естроген-гестагенних комбінацій чи при їх непереносимості [3]. Рекомендовано спіронолактон (50–100 мг на добу), ЦПА (10–100 мг на добу) та флутамід (125–375 мг на добу). Фінастерид для застосування у жінок в Україні не зареєстрований.



Згідно з чинною в Україні інструкцією до медичного застосування флутамід можна приймати лише протягом обмеженого періоду (3–6 місяців). При призначенні флутаміду протягом усього періоду лікування слід здійснювати контроль функції печінки (моніторинг рівня трансаміназ), оскільки препарат має гепатотоксичний вплив. Упродовж усього періоду застосування андрогенів потрібно використовувати надійну контрацепцію.

Глюкокортикоїди й аналоги гонадотропін-релізінг-гормону не рекомендовано використовувати як першу лінію терапії гірсутизму, оскільки існують препарати з більш сприятливим профілем безпеки, що дозволяє застосовувати їх тривало [3].

Як доповнення до системної терапії при гірсутизмі рекомендовані косметичні методи видалення зайвого волосся [3]. Для лікування надмірного оволосіння обличчя також може застосовуватись топічна терапія з ефлорнітин гідрохлоридом.

### Акне

Лікування акне в жінок проводиться сумісно лікарями дерматовенерологами та акушерами-гінекологами. При акне легкого ступеня тяжкості застосовують топічну медикаментозну терапію (ретиноїди, антибіотики, антисептики та їх комбінації). КОК, що містять прогестини з антиандрогенним ефектом, також використовують для лікування акне легкого ступеня тяжкості в жінок, що потребують контрацепції. При акне середньотяжкого ступеня використовують місцеві засоби в поєднанні з КОК, спіронолактоном або системними антибактеріальними препаратами. При тяжких/дуже тяжких формах акне показані комбінації ЕЕ/ЦПА або системні ретиноїди (наприклад, ізотретиноїн) [5].

Комбінації ЕЕ/ЦПА та КОК є ефективними для лікування акне в жінок і можуть застосовуватись як при лабораторно підтвердженій ГА, так і при ідіопатичній формі акне (на фоні нормальних концентрацій андрогенів) [9]. Використання КОК надає додаткові переваги жінкам із акне, які мають потребу в контрацепції, або при аномальних маткових кровотечах. КОК застосовують як монотерапію акне, так і в комбінації з іншими пероральними препаратами, в тому числі з антибіотиками тетрациклінового ряду або групи макролідів і спіронолактоном. В клінічних дослідженнях показано, що достовірне поліпшення стану шкіри при прийомі КОК настає після 3-го циклу прийому [63, 64]. Проте оскільки акне є персистуючим захворюванням, підтримуюча терапія повинна бути тривалою [9].

Ефективність КОК в лікуванні акне доведена численними широкомасштабними дослідженнями. Причому оцінюючи наявні публікації щодо ефективності КОК при акне, які базуються на даних доказової медицини (бази даних Medline та Embase, 1970–2006 рр.), КОК віднесені до терапії першого рівня доказовості, групи А [65].

При виборі КОК для лікування акне необхідно враховувати антиандрогенну активність прогестину, що входить до їх складу, та ступінь тяжкості акне. Комбінація ЕЕ/ЦПА має найбільший антиандрогенний потенціал і по-

казана для застосування при тяжких і дуже тяжких формах акне, а також при поєднанні акне з гірсутизмом, вираженій себорей обличчя, локалізації акне на підборідді, персистуючому акне, стійкому до терапії іншими лікарськими засобами [66]. При цьому слід враховувати, що тривале лікування обґрунтоване необхідністю попередження рецидиву захворювання.

Порівняльні дослідження показали, що комбінація ЕЕ/ЦПА має найбільший антиандрогенний ефект при лікуванні акне порівняно з дроспіреноном та дезогестрелом [67]. Інше порівняльне дослідження КОК, що містять 30 мкг ЕЕ/дроспіренону і 30 мкг ЕЕ/ХМА, продемонструвало більш виражений сприятливий вплив КОК із дроспіреноном на загальний стан шкіри, акне легкого та помірного ступеня тяжкості, себорею, гірсутизм, а також на зниження індексу вільного тестостерону [68].

Як альтернативне лікування акне може бути призначена комбінована локальна терапія з використанням топічних ретиноїдів, антибіотиків, антисептиків (бензоїлу пероксиду, азелаїнової кислоти) [9]. Проте у зв'язку з постійно зростаючою резистентністю бактерій до антибіотиків топічні антибактеріальні засоби (наприклад, еритроміцин і кліндаміцин) не рекомендовано використовувати як монотерапію [5].

Бензоїлу пероксид або його комбінації з еритроміцином чи кліндаміцином – ефективні методи лікування акне, що призначаються як монотерапія акне легкого ступеня тяжкості; в поєднанні з топічними ретиноїдами або системними антибіотиками – у випадках акне середньотяжкого і тяжкого ступеня. Бензоїлу пероксид ефективний у профілактиці бактеріальної резистентності та рекомендується для пацієнок, які перебувають на місцевій або системній терапії антибіотиками.

Топічні ретиноїди (адапален, третиноїн) відіграють важливу роль у лікуванні акне і застосовуються як монотерапія або в поєднанні з місцевими або пероральними антибактеріальними препаратами.

Локальне застосування адапалену, третиноїну і бензоїлу пероксиду рекомендоване для лікування препубертатного акне.

Азелаїнова кислота широко використовується як доповнення до системної терапії при лікуванні акне та постзапальної пігментації.

Системна антибіотикотерапія може бути ефективною за наявності запальних акне. З метою пригнічення росту пропіонових бактерій в сальній залозі рекомендовано використовувати (не більше 3 місяців) один із антибіотиків: тетрациклін, доксициклін, міноциклін, еритроміцин, кліндаміцин.

Пероральний ізотретиноїн – ізомер ретиноєвої кислоти, схвалений для лікування тяжкої і вкрай тяжкої форми персистуючого акне. Цей препарат також може застосовуватись в пацієнок із помірним акне, резистентним до терапії або таким, що супроводжується утворенням рубців чи спричиняє значний психосоціальний дистрес. Зважаючи на тератогенний ефект ізотретиноїну, він може використовуватись у жінок лише за умови забезпечення надійної контрацепції.

Якщо при застосуванні ізотретиноїну рівень печінкових трансаміназ перевищує норму, необхідно зменшити дозу препарату або відмінити його.

Призначаючи системні ретиноїди, лікар повинен бути впевнений, що:

- у пацієнтки тяжка або вкрай тяжка форма акне (вузлово-кістозні, конглобатні акне або акне з ризиком утворення рубців); акне, що не піддаються іншим видам терапії;
- отримано негативний результат достовірного тесту на вагітність до початку прийому препарату, під час терапії і через 5 тижнів після її закінчення. Дати і результати проведення тестів на вагітність необхідно документувати;
- пацієнтка використовує не менше 1–2 переважно ефективних методів контрацепції, включаючи бар'єрний метод, упродовж місяця до початку лікування препаратом, під час лікування і протягом місяця після його закінчення;
- пацієнтка здатна розуміти і виконувати всі перераховані вище вимоги щодо запобігання вагітності;
- жінка відповідає всім перерахованим вище умовам.

Спіронолактон – антагоніст альдостерону з антиандрогенним ефектом, може застосовуватись для лікування середньотяжких і тяжких форм акне.

Наявна доказова база не дозволяє рекомендувати фізичні методи для рутинного лікування акне, в тому числі імпульсний лазер, пілінги з використанням гліколевої і саліцилової кислоти [9].

Ін'єкції кортикостероїдів в місця ураження є ефективними при лікуванні окремих вузлів акне [9].

### **Синдром полікістозних яєчників**

Терапія СПКЯ повинна враховувати репродуктивні плани пацієнтки і впливати на основні патологічні прояви хвороби. Якщо подолання безпліддя, пов'язаного з СПКЯ, не є головним завданням, то основною метою лікування стає відновлення регулярності МЦ та нормалізація балансу статевих гормонів, включаючи андрогени.

Монотерапія естроген-гестагенними препаратами (в тому числі ЕЕ/ЦПА, КОК, пластир, вагінальне кільце) ефективна і є першою лінією терапії порушень МЦ, гірсутизму та акне при СПКЯ [2].

Гормональні контрацептиви також є терапією першої лінії у підлітків із СПКЯ з метою лікування акне, гірсутизму, симптомів ановуляції та профілактики прогресування патологічних змін [2].

Гормональні контрацептиви в жінок із СПКЯ нормалізують МЦ і полегшують симптоматику гірсутизму та акне, а іноді навіть сприяють регресії алопеції. Крім того, використання комбінованих гормональних контрацептивів достовірно знижує ризик раку ендометрія [69]. В пацієнток із СПКЯ препарати із залишковою андрогенною активністю можуть посилювати ІР [39, 70, 71].

Важливе значення в жінок із СПКЯ може мати застосування КОК із активною формою фолатів, зокрема комбінації 30/20 мкг ЕЕ і 3 мг дроспіренону у поєднанні з левомефолатом кальцію. На сьогодні доведено зв'язок порушень фолатного циклу і СПКЯ [71]. Показано, що поліморфізм гену С677Т головного ферменту фолатного циклу – метилентетрагідрофолатредуктази призводить до

розвитку гіпергомоцистеїнемії, що в свою чергу збільшує ризик СПКЯ в 2 рази [71]. В зворотному аналізі поширеності дефектного гену в жінок із вже діагнованим СПКЯ гетерозиготний поліморфізм гену метилентетрагідрофолатредуктази виявлявся в 3,9 разів частіше в порівнянні з загальною популяцією, а гомозиготний – у 4,4 рази частіше [71]. З огляду на вищу поширеність у когорті жінок із СПКЯ поліморфізмів генів фолатного циклу слід використовувати саме активні форми фолатів. Також необхідно брати до уваги, що недостатній вміст фолатів у крові та гіпергомоцистеїнемія, що виникає при цьому, викликають ендотеліальну дисфункцію, збільшуючи ризик серцево-судинних захворювань.

Зниження рівня гомоцистеїну на 25% призводить до зменшення ризику ішемічної хвороби серця на 11% та інсульту – на 19% [72].

Крім того, загальновідомо, що дефіцит фолатів підвищує ризик розвитку дефектів нервової трубки у плода. Згідно зі статистичними даними, в Україні дефекти нервової трубки складають 17,7 випадків на 10 000 вагітностей [73]. Тому застосування КОК з активною формою фолатів має особливо важливе значення для жінок із ГА, які невдовзі планують вагітність.

Дроспіренон відрізняється від інших прогестинів тим, що структурно і функціонально близький до спіронолактону, внаслідок чого має антимінералокортикоїдні властивості, і це дозволяє нівелювати естрогенозалежну затримку рідини. Встановлено, що прийом КОК із дроспіреноном протягом 6–12 циклів достовірно знижує рівень тестостерону при СПКЯ, збільшує вміст ГЗСС у крові і зменшує клінічні прояви гіперандрогенії, в тому числі тяжкість гірсутизму за шкалою Феррімана-Галлвея [74]. Позитивні зміни ліпідного профілю також свідчили на користь дроспіренону [75].

КОК можуть застосовуватись у циклічному або безперервному режимі. В проспективному дослідженні за участю 52 жінок із гіперандрогенією (гірсутизм, акне, себорея) були продемонстровані суттєві переваги безперервного режиму прийому КОК із дроспіреноном: протягом 192 днів вдалося скоротити число балів за шкалою Феррімана-Галлвея на 78,6% ( $p < 0,001$ ). Прояви акне зменшилися на 58,7%, себореї – на 56% ( $p < 0,001$ ). Концентрація загального тестостерону та індекс вільного тестостерону знизилися, а вміст ГЗСС в сироватці крові, навпаки, зріс ( $p < 0,001$ ) [76].

Метформін – представник групи бігуанідів, що збільшує чутливість тканин до інсуліну. Цей препарат широко використовують при цукровому діабеті 2-го типу. Механізм його дії багатокомпонентний: пригнічення глюконеогенезу в печінці; посилення периферичної дії інсуліну в скелетних м'язах; зниження всмоктування глюкози в травному тракті [69]. У пацієнток із СПКЯ застосування метформіну рекомендовано лише при порушенні толерантності до глюкози та цукровому діабеті 2-го типу (за умов неефективності корекції способу життя і дієти). Метформін показаний при наявності протипоказань до застосування КОК із лікувальною метою як терапія 2-ї лінії в пацієнток із СПКЯ з порушенням МЦ [2].

**Зміна способу життя і харчування при ГА**

Дуже важливе значення при даній патології має модифікація способу життя (дієта, адекватні фізичні навантаження, відмова від паління), застосування вітамінотерапії (особливо вітаміну Д та препаратів магнію) і комбінованих препаратів рослинного походження з антиандрогенною, гормонокорегуючою та протизапальною дією.

Режимний підхід сприяє нормалізації менструальної функції та покращує показники вуглеводного і ліпідного обміну [39].

З урахуванням поточної інформації конкретні рекомендації щодо змін у харчуванні при ГА відсутні [9]. Однак

останні дані свідчать про те, що з акне може асоціюватись раціон із високим глікемічним індексом [5].

Вищезазначені рекомендації сприяють зниженню маси тіла, зменшують ризик виникнення серцево-судинних захворювань, а також цукрового діабету 2-го типу. [77]. Ці заходи показані пацієнткам із ГА, що страждають на ожиріння або мають надлишкову масу тіла.

Разом із тим важливо враховувати, що зниження маси тіла за рахунок фізичних навантажень і дієти не впливає на гірсутизм та акне.

<b>Робоча група:</b> <b>О.В. БУЛАВЕНКО</b> (Вінниця) <b>І.Ю. ГАНЖИЙ</b> (Запоріжжя) <b>О.В. ГРИЩЕНКО</b> (Харків) <b>З.М. ДУБОССАРСЬКА</b> (Дніпро)	<b>О.О. ЄФИМЕНКО</b> (Київ) <b>Н.Я. ЖИЛКА</b> (Київ) <b>Н.Ф. ЗАХАРЕНКО</b> (Київ) <b>В.П. КВАШЕНКО</b> (Київ) <b>Н.В. КОСЕЙ</b> (Київ)	<b>О.В. МАТВЄЄВА</b> (Київ) <b>Н.Ю. ПЕДАЧЕНКО</b> (Київ) <b>А.І. ПОПОВИЧ</b> (Львів) <b>О.В. ПОПКОВ</b> (Київ) <b>В.О. ПОТАПОВ</b> (Дніпро)	<b>О.Г. РЕЗНИКОВ</b> (Київ) <b>В.О. РЕЗНИКОВ</b> (Харків) <b>Н.М. РОЖКОВСЬКА</b> (Одеса) <b>А.А. СУХАНОВА</b> (Київ) <b>В.В. ЯВНЮК</b> (Київ)
---	--	---	---

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Goodman, N.F., et al. "Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders." *Endocrine Practice* 7.2 (2001): 120–134.
- 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.
- Escobar-Morreale, H.F., Carmina, E., Dewailly, D, et al. "Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society." *Hum Reprod Update* 18.2 (2012): 146–70.
- Sachdeva, S. "Hirsutism: evaluation and treatment." *Indian J Dermatol* 55.1 (2010): 3–7.
- Міністерство охорони здоров'я України. Адаптовані клінічні настанови з діагностики та лікування акне. – Київ: МОЗ України. – 2012. – 113 с. Ministry of the Health of Ukraine. Adapted clinical guidelines on acne diagnostics and treatment. Kyiv. Ministry of the Health of Ukraine (2012): 113 p.
- Rademaker, M., Garioch, J., Simpson, N. "Acne in schoolchildren: no longer a concern for dermatologists." *Br Med J* 298 (1989): 1217–20.
- Plunkett, A., Merlin, K., Grill, D., et al. "The frequency of common non-malignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia." *Int J Dermatol* 38 (1999): 901–8.
- Schäfer, T., Nienhaus, A., et al. "Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking." *Br J Dermatol* 145 (2001): 100–4.
- Zaenglein, A.L., Pathy, A.L., Schlosser, B.J., et al. "Guidelines of care for the management of acne vulgaris." *J Am Acad Dermatol* 74.5 (2016): 945–73.
- Dreno, B., Layton, A., Zouboulis, C.C., et al. "Adult female acne: a new paradigm." *J Eur Dermatol Venereol* 27.9 (2013): 1063–70.
- Capitanio, B., Sinagra, J.L., Bordignon, V., et al. "Underestimated clinical features of postadolescent acne." *J Am Acad Dermatol* 63 (2010): 782–8.
- Мурашко, Н.В., Данилова Л.И. Синдром гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста: клиника, дифференциальный диагноз / Учебно-методическое пособие. – Минск: 2010.
- Murashko, N.V., Danilova, L.I. Hyperandrogenism syndrom in women of reproductive age: clinics, differential diagnosis. Training handbook. Minsk (2010).
- Iurassich, S., Trotta, C., Palagiano, A., Pace, L. "Correlations between acne and polycystic ovary: A study of 60 cases." *Minerva Gynecol* 53.2 (2001): 107–11.
- Carmina, E. "The spectrum of androgen excess disorders." *Fertil Steril* 85.6 (2006): 1582–5.
- The Practice Committee of ASRM. "The evaluation and treatment of androgen excess." *Fertil Steril* 86.4 (2006): 241–7.
- Качалина, Т.С. Гиперандрогения и невынашивание беременности / Т.С. Качалина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – №3. Kachalina, T.S. "Hyperandrogenism and miscarriage." *Russian Messenger of Obstetrician-Gynecologist* 3 (2004).
- Fausser, B.C., Tarlatzis, R.W., Rebar, R.S., et al. "Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group." *Fertil Steril* 97 (2012): 28–38.e25.
- Azziz, R., Sanchez, L.A., Knochenhauer, E.S., et al. "Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients." *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004): 453–62.
- Carmina, E., Rosato, F., Janni, A., et al. "Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism." *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006): 2–6.
- Azziz, R., Woods, K.S., Reyna, R., et al. "The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population." *J Clin Endocrinol Metab* 89.6 (2004): 2745–9.
- Legro, R.S., et al. "Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism." *J Clin Endocrinol Metab* 95.12 (2010): 5305–13.
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., et al. "The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report." *Fertil Steril* 91.2 (2009): 456–88.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. "Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)." *Hum Reprod* 19 (2004): 41–7.
- Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. Dec 3–5, 2012. Available from: [https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf], last accessed Aug 26, 2016.
- Dunaif, A. "Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome." *Fertil Steril* 86 Suppl 1 (2006): 13–14.
- Yavari, M., Khodabandeh, F., Tansaz, M., Rouholamin, S. "A neuropsychiatric complication of oligomenorrhea according to iranian traditional medicine." *Iran J Reprod Med* 12.7 (2014): 453–8.
- Picardi, A., Lega, I., Tarolla, E. "Suicide risk in skin disorders." *Clin Dermatol* 31.1 (2013): 47–56.
- Dokras, A., et al. "Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis." *Fertil Steril* 97.1 (2012): 225–30.
- Dokras, A. "Mood and anxiety disorders in women with PCOS." *Steroids* 77.4 (2012): 338–41.
- Mastokaros, G., Lambrinouadaki, I., Creatsas, G. "Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. Current and Future Treatment Options." *Pediatric Drugs* 8.5 (2006): 311–318.
- Warren-Ulanch, J., Arslanian, S. "Treatment of PCOS in adolescence." *Best Practice & Research: Clin Endocrinol Metab* 20.2 (2006): 311–330.
- Balen, A. "Polycystic ovary syndrome and cancer." *Hum Reprod Update* 7 (2001): 522–5.
- Fausser, B.C., Tarlatzis, B.C., Rebar, R.W., et al. "Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group." *Fertil Steril* 97.1 (2012): 28–38.
- Bode, D., et al. "Hirsutism in Women." *Am Fam Physician* 85.4 (2012): 373–80.



35. Abdul-Aziz, A., et al.  
"The relationship of body mass index and hirsutism in adult females." *Our Dermatol Online* 6.3 (2015): 274–9.
36. World Health Organization.  
Global Database on Body Mass Index. BMI classification. Available from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro.html], last accessed Aug 26, 2016.
37. Livadas, S., Diamanti-Kandarakis, E.  
"Polycystic ovary syndrome: definitions, phenotypes and diagnostic approach." *Front Horm Res* 40 (2013): 1–21.
38. 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): 1–29.
39. Goodman, N.F., Cobin, R.H., Futterweit, W., et al.  
"American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Part 2." *Endocr Pract* 21.12 (2015): 1415–26.
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.
41. Veltman-Verhulst, S.M., et al.  
"Fasting glucose measurement as a potential first step screening for glucose metabolism abnormalities in women with anovulatory polycystic ovary syndrome." *Hum Reprod Oxf Engl* 28.8 (2013): 2228–34.
42. Oxford Handbook of Endocrinology and diabetes.  
Ed. by I. Wass, K. Owen. The 3d edition. Oxford University Press (2014): 75 p.
43. Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., et al.  
"Position statement: Criteria for Definition Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline." *J Clin Endocrinol Metab* 91.11 (2006): 4237–45.
44. Ng, D.S.  
"Diabetic dyslipidemia: from evolving pathophysiological insight to emerging therapeutic targets." *Can J Diabetes* 37.5 (2013): 319–26.
45. Gardner, D.K., et al.  
Textbook of assisted reproductive techniques, 4-th edition. Vol. 2: Clinical Perspectives. CRC Press (2012): 464 p.
46. Oettel, M., Carol, W., et al.  
"19-norprogesterone without 17alpha-ethinyl group II: dienogest from a pharmacodynamic point of view." *Drugs of Today* 31.7 (1995): 517–36.
47. Schindler, A.E.  
"Differential effects of progestins: European Progestin Club." *Maturitas* 46.1 (2003): 83–87.
48. The Practice Committee of ASRM.  
"The evaluation and treatment of androgen excess." *Fertil Steril* 86 Suppl 4 (2006): 241–7.
49. Krysiak, R., et al.  
"Update on the management of polycystic ovary syndrome." *Pharmacological Reports* 58 (2006): 614–25.
50. Dronavalli, S., Ehrmann, D.  
"Pharmacological therapy of Polycystic Ovary Syndrome." *Clin Obstet Gynecol* 50.1 (2007): 244–54.
51. Kahn, J., Gordon, C.  
"Polycystic ovary syndrome." *Adolesc Med* 10 (1999): 321–36.
52. Guzick, D., et al.  
"Polycystic ovary syndrome." *Obstet Gynecol* 103 (2004): 181–93.
53. Plosker, S.  
"Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance." *Med Health RI* 86 (2003): 12–15.
54. Okoroh, E.M., Hooper, W.C., Atrash, H.K., et al.  
"Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003–2008." *Am J Obstet Gynecol* 207.377 (2012): e1–377.
55. Bitzer, J., Amy, J.-J., Beerhuizen, R., et al.  
"Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism." *Eur J Contr Reprod Health Care* 0 (2013): 1–4.
56. Dinger, J.C., Heinemann, L.A.J., Kuehl-Habich, D.  
"The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation." *Contraception* 75 (2007): 344–54.
57. Pal, L.  
Polycystic ovary syndrome: current and emerging concepts. New York. Springer (2014): 340 p.
58. Eichinger, S., Evers, J.L.H., Glasier, A., et al.  
"Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk ESHRE Capri Workshop Group." *Hum Reprod Update* 19.5 (2013): 471–82.
59. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare of the RCOG.  
UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC 2016). Available from: [http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2016.pdf], last accessed Aug 26, 2016.
60. World Health Organization.  
Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5-th ed (2015). Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158\_eng.pdf?ua=1], last accessed Aug 26, 2016.
61. Diane-35 (product monograph).  
Available from: [http://omr.bayer.ca/omr/online/diane-35-pm-en.pdf], last accessed Aug 26, 2016.
62. Shaw, J.C., White, L.E.  
"Long-term safety of spironolactone in acne: results of an 8-year follow up study." *J Cutan Med Surg* 6 (2002): 541–45.
63. Koltun, W., Lucky, A.W., Thiboutot, D., et al.  
"Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Contraception* 77 (2008): 249–56.
64. Koltun, W., Maloney, J.M., Marr, J., Kunz, M.  
"Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 mcg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 155 (2011): 171–5.
65. Buzney, E., Sheu, J., Buzney, C., Reynolds, R.V.  
"Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists: Part II. Treatment." *J Am Acad Dermatol* 71.5 (2014): e1–859.
66. Zouboulis, C.C., Rabe, T.  
"Hormonal antiandrogens in acne treatment." *J Dtsch Dermatol Ges* 8.1 (2010): 60–74.
67. Sudhinda Mohan Bhattacharya, Ayan Jha.  
"Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome." *Fertil Steril* 98.4 (2012): 1053–9.
68. Lello, S., Primavera, G., Colonna, L., et al.  
"Effects of two estroprogestins containing ethinylestradiol 30 microg and drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 30 microg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations." *Gynecol Endocrinol* 24.12 (2008): 718–23.
69. Bargiotta, A., Diamanti-Kandarakis, E.  
"The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS." *Ther Adv Endocrinol Metab* 3.1 (2012): 27–47.
70. Lopez, L.M., Grimes, D.A., Schulz, K.F.  
"Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus." *Cochrane Database Sys Rev* 4 (2009): CD006133.
71. Qi, Q., et al.  
"Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome." *Chin J Med Genet* 32.3 (2015): 400–4.
72. Homocysteine Studies Collaboration.  
"Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis." *JAMA* 288.16 (2002): 2015–22.
73. EUROCAT.  
European surveillance of congenital anomalies. Available from: [http://www.eurocat-network.eu/access/prevalencedata/prevalencetables], last accessed Aug 26, 2016.
74. Mathur, R., Levin, O., Azziz, R.  
"Use of ethinylestradiol/drospirenone combination in patients with the polycystic ovary syndrome." *Ther Clin Risk Manag* 4.2 (2008): 487–92.
75. Yildizhan, R., et al.  
"Comparison of the effects of chlormadinone acetate versus drospirenone containing oral contraceptives on metabolic and hormonal parameters in women with PCOS for a period of two-year follow-up." *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 31.5 (2015): 396–400.
76. Caruso, S., et al.  
"Hyperandrogenic women treated with a continuous-regimen oral contraceptive." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 171.2 (2013): 307–10.
77. Шестакова, И.Г., Рябинкина, Т.Р.  
СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ: Информационный бюллетень / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens. – 2015. – 24 с.  
Shestakova, I.G., Ryabinkina, T.P.  
PCOS: a new look at the problem. The variety of symptoms, differential diagnosis and treatment of PCOS: News bulletin. Ed. by V.E. Radzinskiy. Moscow. Editorial Board of the StatusPraesens Journal (2015): 24 p.

## НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНСЕНСУС ЩОДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК ІЗ ГІПЕРАНДРОГЕНІЄЮ (2016)

Робоча група:

**В.В. Каміньський**, модератор, д. мед. н., професор, член-корр. НАМН України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерство і гінекологія», заст. голови з клінічних питань, зав. кафедрою акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика

**Т.Ф. Татарчук**, модератор, д. мед. н., професор, член-корр. НАМН України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гінекологія», заст. директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «ПАГ НАМН України»

**Ю.О. Дубоссарська**, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

та інші

Гіперандрогенія – найбільш поширена ендокринопатія у жінок, спричинена надмірною продукцією андрогенів яєчниками та/або наднирниками чи підвищенням локальної тканинної чутливості до циркулюючих андрогенів. До частих та характерних її проявів належать дерматопатії (акне, alopecia, себорея та гірсутизм) і синдром полікістозних яєчників. Крім цього, гіперандрогенія може проявлятися порушеннями репродуктивної функції жінки, такими як овуляторні розлади, безпліддя та невиплодування вагітності.

Причинами виникнення гіперандрогенії можуть бути:

- збільшення синтезу андрогенів в яєчниках та/або наднирниках;
- посилене перетворення тестостерону на більш активну форму – дигідротестостерон внаслідок підвищення активності 5 $\alpha$ -редуктази;
- зниження рівня глобуліну, який зв'язує статеві стероїди;
- підвищена чутливість рецепторів сальних залоз і волоссяних фолікулів до андрогенів;
- прийом препаратів із андрогенним ефектом.

Виразність і розподіл гірсутизму визначають за модифікованою шкалою Феррімана-Галлвея, при цьому проводиться оцінка росту волосся на 9 андроген-чутливих ділянках тіла жінки, кожна з яких оцінюється за бальною шкалою. Для оцінки тяжкості перебігу акне найбільш прийнятним визнано поєднаний підхід, відповідно до якого визначається характер і розповсюдженість елементів акне та підраховується їхня кількість.

Прийнятим в Європі стандартом лабораторної діагностики гіперандрогенії є визначення рівня вільного тестостерону методом рідинної хроматографії, однак в Україні його концентрація визначається за допомогою методу імуноферментного аналізу, який не є достатньо ефективним. Також до найбільш інформативних лабораторних показників в діагностиці гіперандрогенії, згідно з рекомендаціями Європейського товариства ендокринологів, належать індекс вільного тестостерону та андростендіон.

Диференціальна діагностика гіперандрогенії передбачає виключення захворювань щитоподібної залози, гіперпролактинемії і неklasичної форми вродженої дисфункції кори наднирників.

Патогенетична терапія проявів гіперандрогенії включає:

- лікування дерматопатії;
- нормалізацію гормонального профілю та менструальної функції;
- захист ендометрія від гіперплазії (наслідок гіперестрогенії на фоні ановуляції);
- надійну контрацепцію при застосуванні антиандрогенів та системних ретиноїдів;
- корекцію метаболічних порушень;
- лікування безпліддя.

**Ключові слова:** гіперандрогенія, гірсутизм, акне, синдром полікістозних яєчників, андрогени, національний консенсус.

## НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНСЕНСУС ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ (2016)

Рабочая группа:

**В.В. Каминский**, модератор, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Акушерство и гинекология», зам. председателя по клиническим вопросам, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

**Т.Ф. Татарчук**, модератор, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская гинекология», зам. директора по научной работе, зав. отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

**Ю.А. Дубоссарская**, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

и другие

Гиперандрогения – наиболее распространенная эндокринопатия у женщин, вызванная избыточной продукцией андрогенов яичниками и/или надпочечниками либо повышением локальной тканевой чувствительности к циркулирующим андрогенам. К частым и характерным ее проявлениям относятся дерматопатия (акне, alopecia, себорея и гирсутизм) и синдром поликистозных яичников. Кроме этого, гиперандрогения может проявляться нарушениями репродуктивной функции женщины, такими как овуляторные расстройства, бесплодие и невынашивание беременности.

Причинами возникновения гиперандрогении могут быть:

- увеличение синтеза андрогенов в яичниках и/или надпочечниках;
- усиленное превращение тестостерона в более активную форму – дигидротестостерон вследствие повышения активности 5 $\alpha$ -редуктазы;
- снижение уровня глобулина, связывающего половые стероиды;
- повышенная чувствительность рецепторов сальных желез и волоссяных фолликулов к андрогенам;
- прием препаратов с андрогенным эффектом.

Выраженность и распределение гирсутизма определяют по модифицированной шкале Ферримана-Галлвея, при этом проводится оценка роста волос на 9 андроген-чувствительных участках тела женщины, каждый из которых оценивается по бальной шкале. Для оценки тяжести акне наиболее приемлемым признан совмещенный подход, согласно которому определяется характер и распространенность элементов акне и подсчитывается их количество.

Принятым в Европе стандартом лабораторной диагностики гиперандрогении является определение уровня свободного тестостерона методом жидкостной хроматографии, однако в Украине его концентрация определяется с помощью метода иммуноферментного анализа, который не является достаточно эффективным. Также к наиболее информативным лабораторным показателям в диагностике гиперандрогении, согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов, относятся индекс свободного тестостерона и андростендион.

Дифференциальная диагностика гиперандрогении предусматривает исключение заболеваний щитовидной железы, гиперпролактинемии и неklasической формы врожденной дисфункции коры надпочечников.

Патогенетическая терапия проявлений гиперандрогении включает:

- лечение дерматопатий;
- нормализацию гормонального профиля и менструальной функции;
- защиту эндометрия от гиперплазии (следствие гиперэстрогенности на фоне ановуляции);
- надежную контрацепцию при применении антиандрогенов и системных ретиноидов;
- коррекцию метаболіческих нарушений;
- лечение бесплодия.

**Ключевые слова:** гиперандрогения, гирсутизм, акне, синдром поликистозных яичников, андрогены, национальный консенсус.

## NATIONAL CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HYPERANDROGENISM (2016)

Workgroup:

**V.V. Kaminskyi**, moderator, MD, professor, corresponding member of the National Academy of Sciences of Ukraine, chief specialist in specialty “Obstetrics and Gynecology” at the Ministry of Health of Ukraine, head of the Obstetrics, Gynecology and Reproductology Department of the National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk

**T.F. Tatarchuk**, moderator, MD, professor, corresponding member of the National Academy of Sciences of Ukraine, chief specialist in specialty “Pediatric Gynecology” at the Ministry of Health of Ukraine, deputy director for research work, chief of the Endocrine Gynecology Department, SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine”

**Y.O. Dubossarska**, MD, professor, head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, FPE State Establishment “Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine”

and other

Hyperandrogenism is the most common endocrinopathy in women caused by excessive production of androgens by the ovaries and/or adrenal glands or increased local tissue sensitivity to circulating androgens. Frequent characteristic of its manifestations are dermatopathy (acne, alopecia, seborrhea and hirsutism), and polycystic ovary syndrome. In addition hyperandrogenism may show impaired reproductive function in women, such as ovulatory disorder, infertility and miscarriage.

Causes of hyperandrogenism are:

- increase synthesis of androgens by the ovaries and/or adrenal glands;
- increased conversion of testosterone into a more active form dihydrotestosterone due to increased 5 $\alpha$ -reductase activity;
- reduction of globulin that binds sex steroids;
- increased sensitivity of sebaceous glands receptors and hair follicles to androgens;
- using drugs with androgenic effect.

The severity and allocation of hirsutism determined by the modified scale Gallery-Ferryman, with the estimation of hair growth in 9 body areas that sensitive to androgen, each of which is measured at point scale. To assess the severity of acne is considered the most appropriate combined approach, whereby the determined nature and prevalence of acne items and calculated their number.

A current European standard of laboratory hyperandrogenism diagnosis is evaluation free testosterone by liquid chromatography, but in Ukraine its concentration determines by enzyme immunoassay, which is not sufficiently effective. Also the most informative laboratory parameters in the diagnosis of hyperandrogenism that recommended by the European Endocrine Society includes free testosterone index and androstenedione.

Differential diagnosis involves the exclusion of thyroid diseases, hyperprolactinemia and nonclassical forms of congenital adrenal dysfunction.

Pathogenetic therapy of hyperandrogenism manifestations include:

- dermatopathy treatment;
- normalization of hormonal profile and menstrual function;
- protection from endometrial hyperplasia (hyperestrogenemia against the anovulation background);
- reliable contraception when using antiandrogens and systemic retinoids;
- metabolic disorders correction;
- infertility treatment.

**Keywords:** hyperandrogenism, hirsutism, acne, polycystic ovary syndrome, androgen, a national consensus.