

ПРАКТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИКОРИСТАННЯ МАРКЕРІВ БІОХІМІЧНОЇ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ У ЖІНОК

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Гіперандрогенія (ГА) у жінок на сьогодні є синдромальним поняттям без чіткого визначення і критеріїв. Найчастіше під ГА розуміють наявність стійко підвищених рівнів циркулювальних андрогенів та/або характерних для ГА дерматопатій, передусім – гірсутизму [1, 2]. Також виокремлюють поняття клінічної та біохімічної ГА. У поняття **біохімічної ГА** вкладають підвищення рівнів різних циркулювальних андрогенів [3]. Поняття **клінічної ГА** включає наявність гірсутизму при оцінюванні за модифікованою шкалою Феррімена–Голлвея [4, 5]. Акне й андрогенетична алопеція (втрата волосся за жіночим типом (ВВЖТ)) також часто асоційовані з підвищеними рівнями циркулювальних андрогенів [6, 7].

Дані щодо поширеності ГА істотно варіюють залежно від застосовуваних у дослідженні визначень (клінічна, біохімічна ГА), методів оцінювання та референсних значень, а також характеристик досліджуваних популяцій [8, 9]. Опосередковано про частоту ГА можна судити за частотою синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) (8–13% жінок репродуктивного віку), який у 70% випадків супроводжується ГА і є її найчастішою причиною [10–12].

Незважаючи на те що більшість жінок із клінічно вираженим гірсутизмом при належному лабораторному обстеженні демонструють підвищені рівні циркулювальних андрогенів, поняття клінічної та біохімічної ГА не можна вважати тотожними, і це підтверджується дедалі більшою кількістю сучасних досліджень [13, 14]. Рекомендований раніше певними клінічними настановами підхід не оцінювати біохімічну ГА при яскравих проявах клінічної ГА є застарілим у сучасних умовах. Водночас часто постає питання клінічної значущості біохімічної ГА за відсутності або за сумнівної клінічної ГА. Сучасні дослідження одноголосно підтверджують, що необхідно враховувати не лише біохімічну ГА, незалежно від наявності клінічної ГА, а й те, які саме форми андрогенів підвищені та наскільки, адже це може впливати на наявність і прогноз метаболічних ризиків [12, 15–17]. Отже, поглиблення знань про синтез і тканинспецифічний метаболізм ан-

дрогенів, а також біологічні ефекти різних андрогенів у нормі і при різних патологіях зумовлює потребу перегляду сталих клінічних підходів.

Цей огляд включає аналіз сучасних досліджень щодо синтезу й метаболізму андрогенів у жінок репродуктивного віку в нормі, менеджменту патологій, що супроводжуються ГА, а також сучасних підходів до принципів призначення та оцінювання основних доступних маркерів біохімічної ГА.

ДЖЕРЕЛА АНДРОГЕНІВ У ЖІНОК У НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Синтез стероїдних гормонів із первинного субстрату холестеролу – багатоступінчастий процес за участі багатьох ферментних систем (дегідрогеназ, сульфотрансфераз) у різних органах. Певні етапи біосинтезу андрогенів є двобічними, тобто можуть відбуватися в прямому і зворотному напрямках [18, 19]. У нормі в організмі жінки циркулювальні андрогени представлені активними формами (тестостерон, дигідротестостерон (ДГТ)), здатними зв'язуватися з ядерними рецепторами андрогенів (AR). Також циркулювальні андрогени жінки представлені неактивними попередниками – преандрогенами, що мають дуже низьку афінність до AR-рецептора (дегідроепіандростерон (ДГЕА), дегідроепіандростерону сульфат (ДГЕА-с), андростендіон та ін.) [18, 20].

Утворення ДГЕА і андростендіону в наднирниках перебуває під стимулювальним впливом адренкортикотропного гормону (АКТГ) (рис. 1). Синтез андростендіону в тека-клітинах яєчника залежить від стимулювального впливу лютеїнізувального гормону (ЛГ). Отже, фізіологічні рівні тестостерону коливаються залежно від фази менструального циклу (МЦ) і циркадних ритмів [18, 20].

До 50% циркулювального тестостерону утворюється безпосередньо тека-клітинами яєчника і корою наднирників [21]. Решта – шляхом конверсії андростендіону, як наднирникового, так і яєчникового походження, у периферичних тканинах (рис. 1). У нормі в жіночому організмі тестостерон є попередником синтезу естрогенів.

Біологічні ефекти активних андрогенів, зокрема тестостерону, модулюються білками,

Т.М. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Луцької НАНМ України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3003-3650

О.А. БУРКА

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

І.В. СІДОРОВА

медичний директор медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0002-6742-5033

І.Г. НОГОВСЬКА

аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, лікар – акушер-гінеколог ТОВ «Гінекологічний центр "Надія"», КНП «Київська міська клінічна лікарня № 18», м. Київ
ORCID: 0000-0001-6996-9694

І.М. МАРИНЧИНА

к. мед. н., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці
ORCID: 0000-0002-8972-1378

Н.М. ЩЕРБАТЄЙ

лікар – акушер-гінеколог КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», м. Київ
ORCID: 0000-0002-9905-6762

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

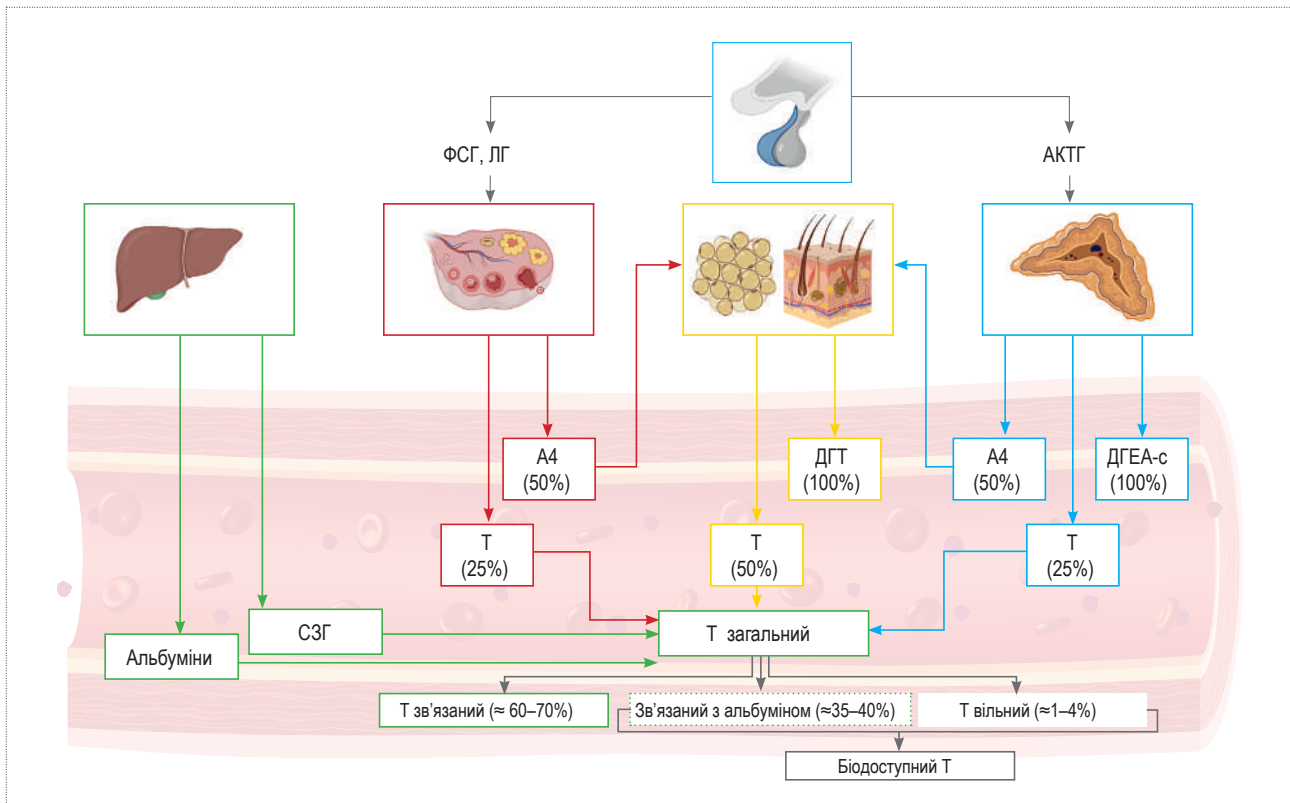


Рисунок 1. Фізіологічні процеси синтезу та регуляції активності андрогенів у жіночому організмі

A4 – андростендіон; Т – тестостерон; ДГТ – дигідротестостерон; СЗГ – глобулін, що зв’язує статеві стероїди; ІВТ – індекс вільного тестостерону; ДГЕА-с – дегідроепіандростерону сульфат; ФСГ – фолікулоstimулювальний гормон; ЛГ – лютеїнізувальний гормон; АКГТ – адренокортикотропний гормон

з якими він зв’язаний, – альбуміном і глобуліном, що зв’язує статеві гормони (секс-стероїдзв’язувальний глобулін, СЗГ). Андростендіон також циркулює у зв’язаному з білками стані, тоді як ДГЕА-с переважно не зв’язаний із білками. За даними різних досліджень, у нормі лише від 0,5 до 7,5% (у середньому 1–4%) циркулювальних андрогенів перебувають у незв’язаному стані. На відміну від СЗГ, зв’язок альбуміну з андрогенами досить слабкий. Тому фракція тестостерону, зв’язана з альбуміном, разом із вільною фракцією об’єднуються під назвою біодоступного тестостерону (рис. 1) [22, 23].

На концентрацію СЗГ і відповідно вільну фракцію тестостерону впливають різні чинники. При гіпотиреозі, ожирінні, інсулінорезистентності, гіперкортицизмі спостерігається зниження рівнів СЗГ, а при високих концентраціях ендогенних (вагітність) чи екзогенних естрогенів, гіпертиреозі, аноксії показник СЗГ зростає [24–28].

На окрему увагу заслуговує незалежний від гонадотропінів синтез андрогенів у периферичних тканинах, зокрема в шкірі. За участі ферментів редуказ відбувається перетворення не лише тестостерону, а й андростендіону, ДГЕА-с і естрадіолу в ДГТ. Активність редуказ може збільшуватися під впливом багатьох чинників, включно з рівнями інсуліну та циркулювальних андрогенів. ДГТ є кінцевим продуктом синтезу, не ароматизується в естрогени, має в 5 разів вищу афінність до AR-рецепторів, ніж тестостерон, і циркулює в крові довше за тестостерон [29, 30]. Також доведена можливість *de novo* синтезу статевих стероїдів у шкірі, що може позначатися і на рівнях циркулювальних

андрогенів. Була встановлена активність у сальних залозах ферментів 3-β-гідроксистероїддегідрогенази та 17-β-гідроксистероїддегідрогенази, які беруть участь у біосинтезі андрогенів [31, 32].

Окрім функції субстрату для біосинтезу естрадіолу, біологічна роль активних андрогенів у жіночому організмі не до кінця вивчена. AR-рецептори представлені в усіх тканинах гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи жінки, а також у центральній нервовій системі, м’язах, кістковій тканині. Окрім класичних геномних ефектів андрогенів (через синтез білків), можливе існування і швидких негеномних ефектів, які досі вивчають [33, 34]. Експерименти на тваринах показали, що інактивація AR-рецепторів призводила до зниження фертильності, змін тривалості МЦ, порушення овуляції, погіршення якості ооцитів. Отже, фізіологічні рівні андрогенів відіграють важливу роль у регуляції роботи гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи та фолікулогенезі. Також доведена роль андрогенів у процесі статевого дозрівання жінок, підтриманні нормальної щільності кісткової тканини і статевої поведінці [35].

ПАТОГЕНЕЗ ТА ОСОБЛИВОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ КЛІНІЧНОЇ ГА

До станів із високою ймовірністю зв’язку з ГА належать гірсутизм, акне та специфічний тип алопеції за рахунок мініатюризації волосся передньої частини голови – ВВЖТ (раніше мала назву андрогенетичної алопеції). Ці патології часто, але не завжди супроводжуються підвищеними рівнями

циркулювальних андрогенів, проте провідну роль у їхньому патогенезі відіграють процеси локального біосинтезу андрогенів у пілосебаційній одиниці та особливості взаємодії активних андрогенів із рецепторами.

Гірсутизм – надлишковий ріст термінального волосся в андрогензалежних зонах (розподіл за чоловічим типом). Під дією утвореного в шкірі з циркулювальних активних і неактивних андрогенів ДГТ відбуваються подовження фази анагену термінального волосся, збільшення товщини волосини і волосяного фолікула в усіх андрогензалежних ділянках тіла, крім скальпа [5, 20].

Необхідно намагатися провести об'єктивне оцінювання гірсутизму, оскільки суб'єктивна оцінка пацієнтки переважно є завищеною. З цією метою вже багато років використовують шкалу Феррімена–Голлвея, її модифікований варіант включає оцінювання 9 ділянок шкіри. Діагностичний критерій гірсутизму залежить від етнічної належності жінки, оскільки представниці азійської раси в нормі мають значно менш виражений ріст термінального і пушкового волосся на тілі й обличчі, а жінки Середнього Сходу, Середземноморського регіону, Південної Азії, іспанського походження – значно більший, для них гірсутизму за шкалою Феррімена–Голлвея відповідає сума балів 9 [36, 37].

Незважаючи на тривалий досвід використання шкали Феррімена–Голлвея, не можна ототожнювати її показники зі ступенем біохімічної ГА. Зокрема, шкала не враховує швидкості наростання симптомів, і, наприклад, при вираженій біохімічній ГА пухлинного ґенезу надмірний ріст волосся може обмежуватися зоною обличчя і навіть не відповідати критерію гірсутизму за цією шкалою [13].

Визначення **ідіопатичного гірсутизму** змінювалось у міру розвитку можливостей діагностики біохімічної ГА. Сьогодні під ідіопатичним гірсутизмом розуміють наявність гірсутизму при оцінюванні за шкалою Феррімена–Голлвея за відсутності овуляторної дисфункції та біохімічної ГА (за оцінкою загального і вільного тестостерону, ДГЕА-с, андростендіону). Не всі випадки ідіопатичного гірсутизму вдається пояснити збільшеною активністю 5- α -редуктази у волосяних фолікулах. Також можлива збільшена кількість AR-рецепторів у волосяних фолікулах андрогензалежних ділянок, проте клінічно важко довести наявність цього механізму.

Важливо диференціювати гірсутизм із **гіпертрихозом** – збільшенням росту пушкового волосся по всьому тілу [38, 39]. Для гіпертрихозу характерний сімейний анамнез. Поява гіпертрихозу може бути наслідком гіпотиреозу, нервової анорексії, недостатності харчування, порфірії, дерматоміозиту. До медикаментозних причин гіпертрихозу відносять застосування фенітоїну, пеніциламіну, діазоксиду, циклоспоринів [40].

Згідно зі звітом Мультидисциплінарного комітету з гіперандрогенії та синдрому полікістозних яєчників (Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee) 2019 р. [6], **термін «андрогенетична алопеція» було рекомендовано замінити на термін «втрата волосся за жіночим типом»**. Під ВВЖТ розуміють специфічний вид алопеції, при якому відбувається стоншення (мініатюризація) волосся передньої частини голови у жінок. Цей вид алопеції часто (від 26 до

67% випадків), але не завжди супроводжується біохімічною ГА, через що виділяють [41]:

- ВВЖТ з раннім початком:
 - із ГА;
 - без ГА;
- ВВЖТ з пізнім початком (у менопаузі):
 - із ГА;
 - без ГА.

Патогенез ВВЖТ полягає в тому, що андрогени мають принципово відмінну дію на волосся скальпа – сприяють його стоншенню (мініатюризації) в передній андрогензалежній частині. Наявність ВВЖТ у жінок із нормальними рівнями циркулювальних андрогенів пояснюють збільшеною кількістю та чутливістю рецепторів волосяних фолікулів передньої частини скальпа. Для об'єктивного оцінювання ступеня алопеції в жінок рекомендується використовувати шкалу Людвіга [10, 41].

Акне – мультифакторний запальний процес шкіри, що проявляється появою елементів висипу, унаслідок яких можуть розвиватися гіперпігментація шкіри й рубці. Локалізація акне вважається малопредиктивною щодо зв'язку з ГА. Патогенез акне включає не лише гіперпродукцію шкірного сала під дією андрогенів, а й генетично зумовлену схильність до гіперкератинізації проток сальних залоз і контамінацію бактеріями *Cutibacterium acnes* та іншою флорою. Результати нещодавно опублікованого дослідження показали, що у жінок репродуктивного віку з акне біохімічна ГА була виявлена в 72% випадків [42]. У звіті Мультидисциплінарного комітету з гіперандрогенії та синдрому полікістозних яєчників із питань акне і ГА в дорослих жінок (2022) зазначається незгода з рекомендаціями дерматологічних клінічних настанов щодо розгляду акне як переважно запального процесу і стверджується необхідність в оцінюванні андрогенного статусу в усіх жінок з акне [6]. Як і при гірсутизмі, при акне мають значення не лише рівні циркулювальних андрогенів, а й активність утворення ДГТ в межах сальних залоз під дією 5- α -редуктази [43, 44].

ПАТОЛОГІЇ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ГА

До патологій, що супроводжуються біохімічною ГА, належать:

- СПКЯ;
- вроджена гіперплазія кори наднирників;
- гіперкортицизм;
- яєчниковий гіпертекоз;
- андрогенпродукувальні пухлини яєчників і наднирників;
- гіпотиреоз, акромегалія, гіперпролактинемія та інші ендокринопатії;
- ятрогенні форми ГА.

Синдром полікістозних яєчників

СПКЯ – найпоширеніша ендокринопатія серед жінок репродуктивного віку, частота якої залежно від застосовуваних діагностичних критеріїв і обстеженої популяції становить від 8 до 13% [11, 12]. За даними метааналізу 2017 р., визначена така частота СПКЯ залежно від етнічної групи: у населення Китаю – 5,6% за Роттердамськими критеріями,

у представників кавказької раси – 5,5% за критеріями Національного інституту здоров'я США (National Institutes of Health), у населення Середнього Сходу – 6,1% за критеріями Національного інституту здоров'я США та 16,0% за Роттердамськими критеріями, серед темношкірих жінок – 6,1% за критеріями Національного інституту здоров'я США [45].

Сьогодні для діагностики СПКЯ використовують Роттердамські діагностичні критерії 2003 р., відповідно до яких мають бути наявні щонайменше 2 із трьох таких критеріїв:

- оліго-/ановуляція;
- полікістозний морфотип яєчників при УЗД;
- ГА.

Також відповідно до поєднання діагностичних критеріїв визначають фенотипову форму синдрому [10]:

- фенотип А, класичний – наявність усіх трьох діагностичних критеріїв;
- фенотип В – неповний класичний;
- фенотип С, овуляторний – лише ГА і полікістозний морфотип яєчників;
- фенотип D, нормоандрогенний – ановуляція і полікістозний морфотип яєчників.

Важливо, що за кожним критерієм треба обов'язково провести диференційну діагностику:

- виключення інших причин ановуляції;
- виключення інших причин полікістозного морфотипу яєчників;
- виключення інших причин ГА [10].

Усі нижчеописані гіперандрогенні стани входять до переліку станів для проведення диференційної діагностики за критерієм «ГА при СПКЯ».

Клінічні прояви СПКЯ, включно з клінічною ГА, сильно варіюють. Це пов'язано з комплексним характером ГА при цьому синдромі. СПКЯ традиційно вважається яєчниковим різновидом ГА, проте при всіх фенотипових формах СПКЯ спостерігаються як яєчникомова, так і наднирниковова, транспортна (за рахунок низького рівня СЗГ) і периферична (синтез активних андрогенів у шкірі й жировій тканині) складові надлишкового синтезу андрогенів (рис. 2). Важливо, що для різних фенотипових форм СПКЯ характерні різні співвідношення внеску джерел надлишкового синтезу андрогенів. Залежно від джерела походження, ГА при СПКЯ може супроводжуватися різними метаболічними ризиками [46, 47]. Так, жінки з СПКЯ при переважанні наднирникової ГА мають нижчі метаболічні ризики [48–50]. Окрім цього, певну не до кінця вивчену роль відіграють тканинспецифічний метаболізм андрогенів і вплив на нього адипокінів та гепатокінів.

Некласична форма вродженої гіперплазії кори наднирників унаслідок дефіциту 21-гідроксилази

Некласична форма вродженої гіперплазії кори наднирників унаслідок дефіциту 21-гідроксилази (нВГКН) – це група аутосомно-рецесивних генетичних дефектів синтезу кортизолу в пучковій зоні кори наднирників. Найпоширенішою причиною нВГКН є дефіцит ферменту 21-гідроксилази, що забезпечує перетворення 17-гідроксипрогестерону (17-ОКП) в кортизол. Знижені через недостатність 21-гідроксилази рівні кортизолу за принципом зворотного зв'язку спричиняють збільшення стимулювального впливу АКТГ на кору наднирника, що призводить лише до надлишкового



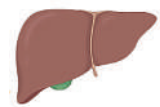

| Причини складових гіперандрогенії |  |  |  |  |
|-----------------------------------|--|--|--|---|
| | <p>↑ ЛГ та чутливості тека-клітин до ЛГ (особливо при гіперінсулінемії) Гіперплазія тека-клітин. ↓ ароматизація андрогенів в естрогени через низький рівень ФСГ і високий рівень антимюллерового гормону</p> | <p>Генералізована гіперактивна відповідь на АКТГ характерна для багатьох жінок із СПКЯ</p> | <p>↓ СЗГ через гіпоестрогенію, ГА, інсулінорезистентність</p> | <p>Різні особливості активності ферментів, що забезпечують двобічні процеси біотрансформації андрогенів у периферичних тканинах ↑ активність 5α-редуктаз у шкірі, волоссяних фолікулах</p> |
| Біохімічні маркери | <p>↑ загального Т та/або андростендіону за відсутності підвищення маркерів наднирникової ГА вказує на те, що яєчник є основним джерелом гіперпродукції андрогенів</p> | <p>Помірне ↑ ДГЕА-с у 30% жінок із СПКЯ, у 10% це єдиний підвищений маркер ГА. За відсутності даних за нВГКН (рис. 3) помірне ↑ ДГЕА-с не розглядається як ознака патології наднирників, а розцінюється як наднирниковий компонент ГА при СПКЯ. Помірне ↑ андростендіону – у 30–50% жінок із СПКЯ, у 30% випадків це єдиний підвищений маркер ГА. ГА за рахунок ↑ ДГЕА-с і андростендіону за нормальних рівнів загального Т не виключає повністю яєчникову складову, але вказує на наявність наднирникового компонента</p> | <p>Індекс вільного тестостерону – розрахунковий показник співвідношення загального Т і СЗГ. ↑ ІВТ в поєднанні з ↑ загального Т вказує на гіперпродукцію андрогенів, найімовірніше, яєчникового генезу в поєднанні зі збільшенням фракції вільного, здатного до зв'язування з рецептором Т. Характерно для клінічно яскравих форм СПКЯ з наявністю чи високим ризиком метаболічних ускладнень. ↑ ІВТ в поєднанні з нормальним рівнем загального Т вказує на ГА лише за рахунок вільної фракції Т. Характерно для СПКЯ загалом</p> | <p>Не існує біохімічного маркера, що може точно оцінити характер утворення андрогенів у периферичних тканинах. ДГТ – маркер ↑ активності 5α-редуктаз у шкірі. Андростендіолу глюкуронід – метаболіт ДГТ, маркер ↑ активності 5α-редуктаз у шкірі. ↑ ДГТ та андростендіолу може поєднуватися з ↑ циркулювальних андрогенів (загальний Т, А, ДГЕА-с). Ці показники можуть оцінюватися за індивідуальними показаннями, при невідповідності вираженості гірсутизму і рівнів циркулювальних андрогенів, неефективності лікування за рахунок зниження ЛГ тощо</p> |

Рисунок 2. Джерела ГА при СПКЯ та їхні лабораторні маркери

утворення 17-ОКП та інших продуктів кори наднирників (ДГЕА-с, ДГЕА, андростендіону) (рис. 3). Недостатність 21-гідроксилази при неklasичній формі варіює від мінімальної до помірної залежно від виду мутації гену CYP21A2, що її спричиняє (ферментна активність збережена на 20–60%). Відповідно рівень надниркової ГА при неklasичних формах може бути більш або менш вираженим.

Клінічні ознаки недостатності глюкокортикоїдів при нВГКН спостерігаються вкрай рідко. Для нВГКН характерні вторинна полікістозна трансформація яєчників, розвиток овуляторної дисфункції та вторинної яєчкової ГА [51–54]. Усе це робить нВГКН клінічно дуже схожою на СПКЯ (гірсутизм, акне, абдомінальне ожиріння, овуляторна дисфункція). Саме цей стан необхідно виключати передусім при проведенні диференційної діагностики за критерієм «ГА при СПКЯ». Такі характерні для СПКЯ розлади, як ожиріння, інсулінорезистентність і дисліпідемія, часто спостерігаються (40%) і при нВГКН [55]. Поширеність нВГКН становить 1:200, а в євреїв-ашкеназів, осіб середземноморського й середньосхідного походження, а також ескімосів частота нВГКН вища. У жінок із ГА частота нВГКН сягає 4% [51, 56, 57].

Більшість жінок із нВГКН не потребують замісної терапії глюкокортикоїдами. Здебільшого ведення пацієток із нВГКН аналогічне веденню жінок із СПКЯ: усунення клінічної ГА і нерегулярних менструацій за допомогою гормональних контрацептивів або антиандрогенів. Проте тактика при безплідді у жінок із нВГКН відрізняється. Окрім цього, за наявними на сьогодні даними, ризик народження дитини з класичною формою ВГКН жінкою з нВГКН становить від 1,5 до 2,5% [54, 58].

Тож обстеження на нВГКН за допомогою оцінювання базального рівня 17-ОКП з чітким дотриманням правил підготовки слід виконувати всім жінкам із ГА (рис. 3).

Гормонпродукувальні пухлини

Андрогенпродукувальні пухлини яєчників – дуже гетерогенна група рідкісних ендокринних пухлин. До неї входять: пухлини клітин Сертолі, клітин Лейдіга, гонадобластоми, метастази нейроендокринних пухлин та ін. Близько 1% первинних яєчкових пухлин продукують андрогени. Гонадобластоми можуть бути наслідком хромосомної патології (синдром дисгенезії гонад) [59].

Андрогенпродукувальні пухлини наднирників ще більш рідкісні, ніж пухлини яєчників. Аналіз усіх опублікованих клінічних випадків за останні 20 років показав загальну частоту андрогенпродукувальних адренкортикальних пухлин – 0,1% (4 із 3695) [60].

Є повідомлення про те, що гормонально неактивні пухлини кори наднирників (інциденталомі) іноді супроводжуються помірною ГА за рахунок підвищених рівнів 17-ОКП та його периферичної конверсії в активні андрогени [61, 62].

Для гормонально активних пухлин характерний гострий раптовий дебют і швидке прогресування симптомів ГА та вірилізації. Проте можливе й повільне прогресування гірсутизму, описане при хілярних пухлинах клітин Лейдіга [63, 64].

Діагностика андрогенпродукувальних пухлин включає визначення базальних рівнів активних андрогенів і попередників, застосування функціональних проб і візуальних методик.

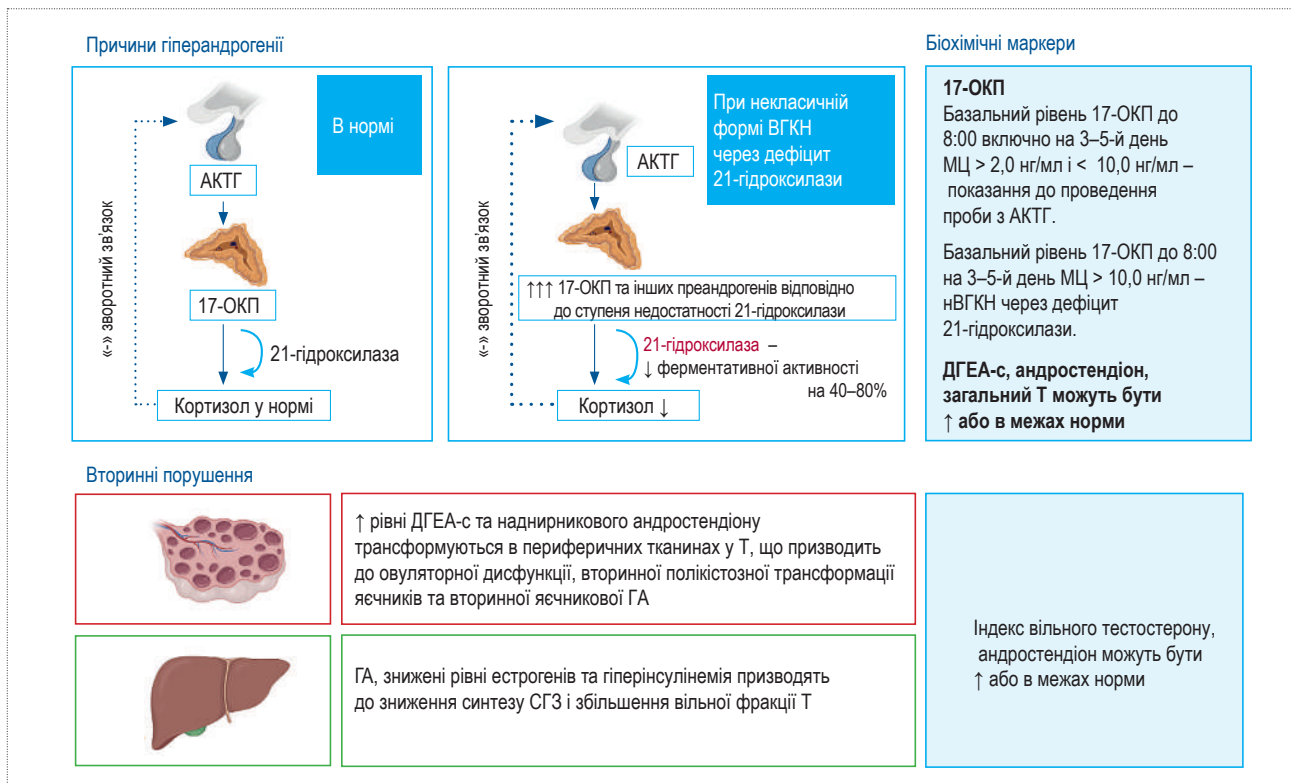


Рисунок 3. Джерела ГА при нВГКН, маркери ГА і диференційної діагностики з СПКЯ при нВГКН

Гіпертекоз яєчників

Гіпертекоз яєчників – це стан, при якому в стромі яєчника з'являються вогнища лютеїнізованих тека-клітин. Ці вогнища формуються в результаті диференціації інтерстиціальних клітин яєчника в гормонпродукувальні клітини. Гіпертекоз яєчників частіше трапляється в менопаузальному періоді, а в репродуктивному віці його частота становить близько 1%. Клінічно гіпертекоз яєчників проявляється прогресивною ГА, інсулінорезистентністю, збільшенням об'єму яєчника/яєчників, наявністю ехоїчної строми та потовщенням капсули за даними УЗД. З огляду на це яєчниковий гіпертекоз іноді розцінюють як тяжку форму СПКЯ [65].

Діагностика гіпертекозу яєчників включає визначення базальних рівнів активних андрогенів і попередників, гонадотропінів, глікемічного профілю, візуальну діагностику. Рівень загального тестостерону вище від 5,2 нмоль/л свідчить про діагноз яєчникового гіпертекозу. У жінок репродуктивного віку з яєчковим гіпертекозом рівні фолікулостимулювального гормону і ЛГ зазвичай знижені, а для жінок у менопаузі характерне підвищення рівня ЛГ, ФСГ. Ультразвукова картина цієї патології дуже варіабельна. Диференційну діагностику гіпертекозу яєчників слід проводити насамперед із гормонально активними пухлинами яєчників. Лікуванням вибору в менопаузальних жінок є білатеральна сальпінговаріоектомія, у жінок репродуктивного віку частіше обирають тривале застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону [65].

ГА на тлі інших ендокринопатій

Розвиток ГА може відбуватися при гіперкортицизмі (70–80%), гіперпролактинемії (50–67%), акромегалії (40–80%), гіпотиреозі (36%). До провідних механізмів розвитку ГА на тлі зазначених ендокринопатій належать: збільшення вільної фракції тестостерону через зниження рівня СЗГ внаслідок інсулінорезистентності, спричиненої основним захворюванням; стимулювальний вплив гіперінсулінемії та інсуліноподібного фактора росту-1 на строму яєчника і синтез ЛГ; овуляторна дисфункція через порушення синтезу гонадотропінів; гіперпродукція наднирникових андрогенів через посилення стимулювального впливу АКТГ. Диференційна діагностика з СПКЯ на первинному етапі може бути складною. Оцінювання показників ГА в динаміці лікування дає змогу остаточно виключити СПКЯ або підтвердити його як супутній діагноз [60, 66–68].

Ятрогенна ГА

Традиційно до речовин, що можуть спричиняти ГА, відносили передусім прогестини з андрогенним ефектом, анаболічні засоби (здебільшого «спортивні» препарати), даназол, вальпроати [69]. Сьогодні описано випадки ГА, зумовлені топічними андрогенними препаратами, які потрапляють зі шкіри чоловіка на шкіру жінки при контакті [70]. Також описано випадки ГА внаслідок безконтрольного використання жінками в менопаузі біологічно активних добавок із ДГЕА та у жінок різного віку при використанні незареєстрованих рецептурних гормональних засобів у вигляді пелет або інших форм [71]. З огляду на це слід дуже ретельно збирати

анамнез, ставлячи прицільні запитання, оскільки жінки здебільшого не розцінюють зазначені засоби як гормональну терапію.

МАРКЕРИ БІОХІМІЧНОЇ ГА У ЖІНОК

Вибір і оцінювання лабораторних маркерів біохімічної ГА необхідно здійснювати з урахуванням **клінічних даних**:

- особливостей перебігу пубертату;
- наявності ановуляції;
- полікістозного морфотипу яєчників;
- ожиріння;
- наявності і ступеня гірсутизму та/або інших андроген-асоційованих дерматопатій;
- особливостей перебігу клінічної ГА (раптовий початок, швидке прогресування);
- наявності інших ендокринопатій, дисфункції печінки/нирок, цукрового діабету.

Завдання лабораторного оцінювання ГА:

- визначення вираженості ГА (помірна – характерна для доброякісних станів, підвищення концентрації у 2 і більше разів – для пухлин);
- визначення джерела надлишкового синтезу андрогенів (яєчники, наднирники);
- оцінювання вільної фракції циркулювальних активних андрогенів;
- в окремих випадках – оцінювання утворення активних андрогенів у шкірі.

Для розв'язання поставлених завдань у лабораторній діагностиці використовують такі показники:

- загальний тестостерон;
- вільний тестостерон;
- розрахунковий показник «індекс вільного тестостерону (ІВТ)/free androgen index (FAI)»;
- андростендіон;
- ДГЕА-с;
- 17-ОКП.

Як зазначено вище, фаза МЦ і циркадні ритми можуть впливати на рівні циркулювальних андрогенів. Через це при збереженому МЦ оптимальним є проведення обстеження в ранній фолікулярній фазі.

Загальний тестостерон дозволяє оцінити концентрацію циркулювального тестостерону, що включає як фракцію, зв'язану з білками, так і вільну фракцію. За рівнем цього показника можна первинно судити про наявність оваріального гіпертекозу (> 5,2 нмоль/л) або пухлинну природу ГА (перевищення норми в 3 і більше разів). Оскільки тестостерон утворюється і в яєчниках (25%), і в корі наднирників (25%), і в периферичних тканинах шляхом конверсії з попередників (50%), за рівнем лише загального тестостерону можна судити тільки про наявність ГА, але не про її джерело (рис. 1, 2) [10, 13].

Вільний тестостерон відображає фракцію тестостерону, не зв'язаного з СЗГ, здатного активувати AR-рецептори. Вільний тестостерон – найінформативніший показник, що пояснює клінічну ГА. Абсолютні концентрації вільного тестостерону навіть при ГА у жінок дуже низькі, що може створювати труднощі для точності його визначення [72]. З огляду на це рекомендується розрахункова оцінка вільної фракції

тестостерону шляхом обчислення співвідношення загального тестостерону і рівня СЗГ – індекс вільного тестостерону (ІВТ)/free androgen index (FAI) (рис. 2) [10].

Андростендіон – попередник утворення активних андрогенів зі значно нижчою здатністю до зв'язування з рецепторами порівняно з тестостероном. У нормі андростендіон утворюється в рівних кількостях у яєчниках і наднирниках, при патології ці співвідношення можуть змінюватися на користь того чи іншого джерела (рис. 1, 2). Проте сам собою підвищений рівень андростендіону не може відповісти на питання про домінантне джерело його синтезу. За даними окремих досліджень, превалювання рівня андростендіону над тестостероном вказує на переважання наднирникового походження ГА, але ця закономірність не є однозначною. Варто зауважити, що помірне підвищення рівня андростендіону характерне для СПКЯ, а у 30% жінок із СПКЯ це єдиний прояв біохімічної ГА, який дає змогу підтвердити відповідний діагностичний критерій. Такий різновид біохімічної ГА називають «м'яка біохімічна ГА» [10].

ДГЕА-с майже стовідсотково утворюється в корі наднирників, не залежить від фази МЦ і тривало циркулює в крові. Саме цей показник найбільш надійно відображає внесок наднирникового джерела в процес надлишкового синтезу андрогенів (рис. 2). Важливо зазначити, що помірне підвищення рівня ДГЕА-с далеко не завжди слід інтерпретувати на користь патології наднирників. Зокрема, при СПКЯ досить часто (до 30% випадків) відбувається помірне підвищення концентрації ДГЕА-с, а в 10% випадків підвищення значень ДГЕА-с – єдиний показник на користь ГА, що є діагностичним критерієм. Як зазначалося вище, наднирникова складова ГА при СПКЯ пояснюється гіперактивним станом гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі цих жінок [10, 49].

17-ОКП – специфічний маркер нВГКН. Цей показник має сильну залежність від циркадних ритмів. Період МЦ також може вплинути на рівень 17-ОКП. Тому дослідження 17-ОКП слід проводити до 8-ї ранку на 3–5-й день МЦ. При олігоме-

нореї або аменореї рекомендується проводити дослідження після медикаментозно стимульованої менструації. Загально визнаний пороговий рівень базального 17-ОКП для діагностики нВГКН – понад 2 нг/мл. При перевищенні цього порогового значення необхідно виконати дообстеження (тест з АКТГ для підтвердження або виключення діагнозу нВГКН) (рис. 3) [51, 52, 54].

ДГТ та його метаболіт андростендіолу глюкуронід не входять до першої лінії діагностики ГА. Проте оцінювання цих показників при СПКЯ і нВГКН може бути корисним у ситуаціях:

- коли є невідповідність вираженості гірсутизму рівню циркулювальних андрогенів;
- якщо лікування, спрямоване на зменшення вмісту циркулювальних андрогенів (наприклад, завдяки зниженню рівня ЛГ при застосуванні комбінованих гормональних контрацептивів без специфічної антиандрогенної дії), недостатньо ефективно щодо гірсутизму.

ВИСНОВКИ

ГА – поширена патологія різного походження. Найпоширенішою патологією, що супроводжується ГА в репродуктивному віці, є СПКЯ. Клінічні прояви ГА та її біохімічні маркери при СПКЯ можуть бути різними за характером і вираженістю. Через це оцінювання основних лабораторних маркерів ГА (активних андрогенів та їхніх попередників) є необхідним як для диференційної діагностики з іншими причинами ГА, так і для уточнення вираженості та джерел ГА, що може впливати на тактику ведення пацієнтки.

В усіх випадках діагностики СПКЯ слід виключати нВГКН з огляду на можливі принципові відмінності ведення в прекоцепційному періоді й ризику народження дітей із класичною формою ВГКН.

Доступні маркери біохімічної ГА при комплексному використанні дають змогу розв'язати основні завдання діагностики ГА: визначення наявності та вираженості ГА, оцінювання її основних джерел.

Медична лабораторія «ДІЛА» надає широкі можливості оцінки біохімічних маркерів гіперандрогенії

Тестостерон загальний

Дегідроепіандростерону сульфат

Індекс вільного тестостерону

17-оксипрогестерон

Тестостерон вільний

Дигідротестостерон

Андростендіон

Андростендіолу глюкуронід

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barth, J.H., Field, H.P., Yasmin, E., Balen, A. "Definition of hyperandrogenism." *Curr Manag Polycystic Ovary Syndr 1* (2010): 117–24. DOI: 10.1017/CBO9781107478343.012
2. Lizeva, D., Gavrilova-Jordan, L., Walker, W., Azziz, R. "Androgen excess: Investigations and management." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 37* (2016): 98–118. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003
3. Rao, P., Bhide, P. "Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome." *Ther Adv Reprod Health 14* (2020): 2633494120913032. DOI: 10.1177/2633494120913032
4. Yildiz, B.O., Bolour, S., Woods, K., et al. "Visually scoring hirsutism." *Hum Reprod Update 16.1* (2010): 51–64. DOI: 10.1093/humupd/dmp024
5. Martin, K.A., Rox-Anderson, R., Jeffrey Chang, R., et al. "Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *J Clin Endocrinol Metab 103.4* (2018): 1233–57. DOI: 10.1210/clinem.002416
6. Carmina, E., Dreno, B., Lucky, W.A., et al. "Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee." *J Endocr Soc 6.3* (2022). DOI: 10.1210/ENDSO/BVAC003
7. Carmina, E., Azziz, R., Bergfeld, W., et al. "Female Pattern Hair Loss and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee." *J Clin Endocrinol Metab 104.7* (2019): 2875–91. DOI: 10.1210/clinem.02548
8. Carmina, E., Rosato, F., Janni, A., et al. "Relative Prevalence of Different Androgen Excess Disorders in 950 Women Referred because of Clinical Hyperandrogenism." *J Clin Endocrinol Metab 91.1* (2006): 2–6. DOI: 10.1210/jc.2005-1457
9. Dubey, P., Reddy, S.Y., Alvarado, L., et al. "Prevalence of at-risk hyperandrogenism by age and race/ethnicity among females in the United States using NHANES III." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 260* (2021): 189–97. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.033
10. Teede, H.J., Misso, M.L., Costello, M.F., et al. "Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome." *Hum Reprod 33.9* (2018): 1602–18. DOI: 10.1093/humrep/dey256
11. Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., et al. "Polycystic ovary syndrome." *Nat Rev Dis Primers 2* (2016): 1–18. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57
12. Bozdag, G., Mumusoglu, S., Zengin, D., et al. "The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis." *Hum Reprod 31.12* (2016): 2841–55. DOI: 10.1093/humrep/dew218
13. Sharma, A., Welt, C.K. "Practical Approach to Hyperandrogenism in Women." *Med Clin 105.6* (2021): 1099–116. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.06.008
14. Carmina, E. "Cutaneous manifestations of polycystic ovary syndrome." *Curr Opin Endocr Metab Res 12* (2020): 49–52. DOI: 10.1016/j.coe.2020.02.015
15. Moran, C., Arriaga, M., Arechavaleta-Velasco, F., Moran, S. "Adrenal Androgen Excess and Body Mass Index in Polycystic Ovary Syndrome." *J Clin Endocrinol Metab 100.3* (2015): 942–50. DOI: 10.1210/jc.2014-2569
16. Sanchez-Garrido, M.A., Tena-Sempere, M. "Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies." *Mol Metab 35* (2020): 100937. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.01.001
17. Luque-Ramirez, M., Escobar-Morreale, F.H. "Adrenal Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome." *Curr Pharm Des 22.36* (2016): 5588–5602. DOI: 10.2174/138161282266160720150625
18. Bianchi, V.E., Bresciani, E., Meanti, R., et al. "The role of androgens in women's health and wellbeing." *Pharmacol Res 171* (2021): 107578. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.107578
19. Schiffer, L., Arlt, W., Storbek, K.H. "Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited." *Mol Cell Endocrinol 465* (2018): 4–26. DOI: 10.1016/j.mce.2017.08.016
20. Bienenfeld, A., Azarchi, S., Lo Sicco, K., et al. "Androgens in Women: Androgen mediated skin disease and patient evaluation (Part I)." *J Am Acad Dermatol* (2018) Oct 10. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.062
21. Walters, K.A., Handelsman, D.J. "Role of androgens in the ovary." *Mol Cell Endocrinol 465* (2018): 36–47. DOI: 10.1016/j.mce.2017.06.026
22. Qu, X., Donnelly, R. "Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) as an Early Biomarker and Therapeutic Target in Polycystic Ovary Syndrome." *Int J Mol Sci 21* (2020): 8191. DOI: 10.3390/ijms21218191
23. Dunn, J.F., Nisula, B.C., Rodbard, D. "Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma." *J Clin Endocrinol Metab 53.1* (1981): 58–68. DOI: 10.1210/jcem-53-1-58
24. Dumoulin, S.C., Perret, B.P., Bennet, A.P., Caron, P.J. "Opposite effects of thyroid hormones on binding proteins for steroid hormones (sex hormone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin) in humans." *Eur J Endocrinol 132.5* (1995): 594–8. DOI: 10.1530/EJE.0.1320594
25. Skalpa, P., Zieba, M., Olejek, A. "Testosterone and SHBG levels in blood serum in women with anorexia nervosa." *Wiad Lek 54.9–10* (2001): 532–6.
26. Miller, K.K., Lawson, E.A., Mathur, V., et al. "Androgens in Women with Anorexia Nervosa and Normal-Weight Women with Hypothalamic Amenorrhea." *J Clin Endocrinol Metab 92.4* (2007): 1334–9. DOI: 10.1210/jc.2006-2501
27. Pasquali, R., Vicenati, V., Bertazzo, D., et al. "Determinants of sex hormone-binding globulin blood concentrations in premenopausal and postmenopausal women with different estrogen status." *Metabolism 46.1* (1997): 5–9. DOI: 10.1016/S0026-0495(97)90159-1
28. Wei, S., Schmidt, M.D., Dwyer, T., et al. "Obesity and Menstrual Irregularity: Associations With SHBG, Testosterone, and Insulin." *Obesity 17.5* (2009): 1070–6. DOI: 10.1038/OBY.2008.641
29. Slominski, A.T., Manna, P.R., Tuckey, R.C. "On the role of skin in the regulation of local and systemic steroidogenic activities." *Steroids 103* (2015): 72–88. DOI: 10.1016/j.steroids.2015.04.006
30. Zouboulis, C.C., Chen, W.C., Thornton, M.J., et al. "Sexual hormones in human skin." *Horm Metab Res 39.2* (2007): 85–95. DOI: 10.1055/s-2007-961807
31. Slominski, A.T., Zmijewski, M.A., Zbytek, B., et al. "Key Role of CRF in the Skin Stress Response System." *Endocr Rev 34.6* (2013): 827–84. DOI: 10.1210/ER.2012-1092
32. Wagner, I.V., Savchuk, I., Sahlin, L., et al. "De Novo and Depot-Specific Androgen Production in Human Adipose Tissue: A Source of Hyperandrogenism in Women with Obesity." *Obes Facts 15.2* (2022): 281–91. DOI: 10.1159/000521571
33. Lösel, R.M., Falkenstein, E., Feuring, M., et al. "Nongenomic steroid action: Controversies, questions, and answers." *Physiol Rev 83.3* (2003): 965–1016. DOI: 10.1152/PHYSREV.00003.2003/ASSET/IMAGES/LARGE/9J0330257010.JPG
34. Heinlein, C.A., Chang, C. "The Roles of Androgen Receptors and Androgen-Binding Proteins in Nongenomic Androgen Actions." *Mol Endocrinol 16.10* (2002): 2181–7. DOI: 10.1210/ME.2002-0070
35. Hodgson, T.K., Braunstein, G.D. "Physiological Effects of Androgens in Women." *Androg Excess Disord Women* (2006) Nov 7: 49–62. DOI: 10.1007/978-1-59745-179-6_4
36. Escobar-Morreale, F.H., 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. DOI: 10.1093/humupd/dmr042
37. Pasch, L., He, S.Y., Huddleston, H., et al. "Clinician vs Self-ratings of Hirsutism in Patients With Polycystic Ovarian Syndrome: Associations With Quality of Life and Depression." *JAMA Dermatology 152.7* (2016): 783–8. DOI: 10.1001/JAMADERMATOL.2016.0358
38. Azziz, R., Carmina, E., Sawaya, M.E. "Idiopathic Hirsutism." *Endocr Rev 21.4* (2000): 347–62. DOI: 10.1210/EDRV.21.4.0401
39. Amiri, M., Fallahzadeh, A., Sheidaei, A., et al. "Prevalence of idiopathic hirsutism: A systematic review and meta-analysis." *J Cosmet Dermatol* (2021). DOI: 10.1111/JOCD.14313
40. Trüeb, R.M. "Causes and Management of Hypertrichosis." *Am J Clin Dermatology 3.9* (2002): 617–27. DOI: 10.2165/000128071-200203090-00004
41. Carmina, E., Azziz, R., Bergfeld, W., et al. "Female pattern hair loss and androgen excess: a report from the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee." *J Clin Endocrinol Metab 104.7* (2019): 2875–91. DOI: 10.1210/jc.2018-02548
42. Uysal, G., Sahin, Y., Unluhizarci, K., et al. "Is acne a sign of androgen excess disorder or not?" *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 211* (2017): 21–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.054
43. Rocha, M.A., Bagatini, E. "Adult-onset acne: Prevalence, impact, and management challenges." *Clin Cosmet Investig Dermatol 11* (2018): 59–69. DOI: 10.2147/CCID.S137794
44. Kirick, L.H. "Androgens and acne: perspectives on clascortone, the first topical androgen receptor antagonist." *Expert Opin Pharmacother 22.13* (2021): 1801–6. DOI: 10.1080/14655656.2021.1918100
45. Ding, T., Hardiman, P.J., Petersen, I., et al. "The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis." *Oncotarget 8.56* (2017): 96351. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.19180
46. O'Reilly, M.W., Taylor, A.E., Crabtree, N.J., et al. "Hyperandrogenemia Predicts Metabolic Phenotype in Polycystic Ovary Syndrome: The Utility of Serum Androstenedione." *J Clin Endocrinol Metab 99.3* (2014): 1027–36. DOI: 10.1210/jc.2013-3399
47. Lerchbaum, E., Schwetz, V., Rabe, T., et al. "Hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome: exploration of the role of free testosterone and androstenedione in metabolic phenotype." *PLoS One 9.10* (2014): e108263. DOI: 10.1371/journal.pone.0108263
48. Yildiz, B.O., Azziz, R. "The adrenal and polycystic ovary syndrome." *Rev Endocr Metab Disord 8.4* (2007): 331–42. DOI: 10.1007/s11154-007-9054-0
49. Goodarzi, M.O., Carmina, E., Azziz, R. "DHEA, DHEAS and PCOS." *J Steroid Biochem Mol Biol 145* (2015): 213–25. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.06.003
50. Münzker, J., Hofer, D., Trummer, C., et al. "Testosterone to Dihydrotestosterone Ratio as a New Biomarker for an Adverse Metabolic Phenotype in the Polycystic Ovary Syndrome." *J Clin Endocrinol Metab 100.2* (2015): 653–60. DOI: 10.1210/jc.2014-2523
51. Speiser, P.W., Arlt, W., Auchus, R.J., et al. "Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *J Clin Endocrinol Metab 103.11* (2018): 4043–88. DOI: 10.1210/clinem.01865
52. Speiser, P.W., Azziz, R., Baskin, L.S., et al. "Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *J Clin Endocrinol Metab 95.9* (2010): 4133–60. DOI: 10.1210/jc.2009-2631
53. Witchel, S.F., Azziz, R. "Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia." *Int J Pediatr Endocrinol 1* (2010): 1–11. DOI: 10.1155/2010/625105
54. Jha, S., Jurcu, A.F. "Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know?" *Endocrinol Metab Clin 50.1* (2021): 151–65. DOI: 10.1016/j.jecl.2020.10.008
55. Papadakis, G., Kandaraki, E.A., Iseunkidi, E., et al. "Polycystic ovary syndrome and NC-CAH: Distinct characteristics and common findings. A systematic review." *Front Endocrinol (Lausanne)* 10 (2019): 388. DOI: 10.3389/FENDO.2019.00388
56. Hannah-Shmouni, F., Morrisette, R., Sinai, N., et al. "Revisiting the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians." *Genet Med 19.11* (2017): 1276–9. DOI: 10.1038/GIM.2017.46
57. Carmina, E., Dewailly, D., Escobar-Morreale, F.H., et al. "Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women." *Hum Reprod Update 23.5* (2017): 580–99. DOI: 10.1093/HUMUPD/DMX014
58. Bidet, M., Bellanné-Chantelot, C., Galand-Portier, M.B., et al. "Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency." *J Clin Endocrinol Metab 95.3* (2010): 1182–90. DOI: 10.1210/JC.2009-1383
59. Macut, D., Ilič, D., Mitrović Jovanović, A., Bjekić-Macut, J. "Androgen-Secreting Ovarian Tumors." *Frontiers Horm Res 53* (2019): 100–7. DOI: 10.1159/000494906
60. Pasquali, R., Pignatelli, D. "Hyperandrogenism in women: beyond polycystic ovary syndrome." *Front Horm Res 53* (2019): 1–10. DOI: 10.1159/000494912
61. Libé, R., Coste, J., Guignat, L., et al. "Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome." *Eur J Endocrinol 167.1* (2010): 129–38. DOI: 10.1530/EJE-10-0195
62. Terzolo, M., Osella, G., Ali, A., et al. "Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma." *J Clin Endocrinol Metab 81.2* (1996): 740–4. DOI: 10.1210/jcem.81.2.8636297
63. Ramkumar, S., Jyotsna, V.P., Mallik, S., et al. "Bilateral thecoma presenting as premenopausal hirsutism: Laparoscopic removal." *Indian J Endocrinol Metab 17.3* (2013): 5662. DOI: 10.4103/2230-8210.123561
64. Iravanloo, G., Nozarian, Z., Sarrafpour, B., Motahary, P. "Sclerosing stromal tumor of the ovary." *Obstet Gynecol Sci 57.5* (2014): 405. DOI: 10.5468/OGS.2014.57.5.405
65. Meczekalski, B., Szelliga, A., Maciejewska-Jeske, M., et al. "Hypertrichosis: an underestimated nontumorous cause of hyperandrogenism." *Gynecol Endocrinol 37.8* (2016): 677–82. DOI: 10.1080/09513590.2021.1903419
66. Pivonello, R., Isidori, A.M., De Martino, M.C., et al. "Complications of Cushing's syndrome: state of the art." *Lancet Diabetes Endocrinol 4.7* (2016): 611–29. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3
67. Shlomo Melmed. "Adrenal Hyperandrogenism in Women." *Endocrinol Clin 50.1* (2021): 423–66. DOI: 10.1016/B978-0-12-804169-7.00015-5
68. Delcour, C., Robin, G., Young, J., Dewailly, D. "PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019?" *Clin Med Insights Reprod Health 13* (2019): 1179558119871927. DOI: 10.1177/1179558119871927
69. Herzog, A.G. "Disorders of reproduction in patients with epilepsy." *Zeitschrift für Epileptol 28.4* (2015): 254–63. DOI: 10.1007/s10309-015-0012-7
70. Markopoulos, M.C., Kassi, E., Alexandraki, K.I., et al. "Hyperandrogenism after menopause." *Eur J Endocrinol 172.2* (2015): R79–91. DOI: 10.1530/EJE-14-0468
71. Davis, S.R., Baber, R., Panay, N., et al. "Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women." *J Clin Endocrinol Metab 104.10* (2019): 4660–6. DOI: 10.1210/clinem.2019-01603
72. Rosner, W., Auchus, R.J., Azziz, R., et al. "Utility, Limitations, and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement." *J Clin Endocrinol Metab 92.2* (2007): 405–13. DOI: 10.1210/JC.2006-1864

ПРАКТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИКОРИСТАННЯ МАРКЕРІВ БІОХІМІЧНОЇ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ У ЖІНОК

Огляд літератури

Т.М. Тутченко, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ

О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ

І.В. Сідорова, медичний директор медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ

І.Г. Ноговська, аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, лікар – акушер-гінеколог ТОВ «Гінекологічний центр «Надія», КНП КМКЛ № 18, м. Київ

І.М. Маринчина, к. мед. н., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Н.М. Щербатей, лікар – акушер-гінеколог КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», м. Київ

Гіперандрогенія (ГА) залишається актуальною проблемою, що викликає чимало запитань, зокрема щодо випадків незбігу клінічних ознак ГА і біохімічних показників. Цей огляд включає аналіз сучасних досліджень стосовно синтезу й метаболізму андрогенів у жінок репродуктивного віку в нормі, менеджменту патологій, що супроводжуються ГА, а також сучасних підходів до принципів призначення та оцінювання результатів основних доступних маркерів біохімічної ГА.

Викремлюють поняття клінічної та біохімічної ГА. У поняття біохімічної ГА включають підвищення рівнів різних циркулювальних андрогенів. Поняття клінічної ГА включає наявність гірсутизму при оцінюванні за модифікованою шкалою Феррімена–Голлвея. До найпоширеніших причин ГА належать: синдром полікістозних яєчників, неklasичні форми вродженої гіперплазії кори наднирників, низка інших ендокринних розладів. Необхідно проводити диференційну діагностику цих станів із більш рідкісними причинами, передусім – пухлинною патологією. Вибір та оцінювання лабораторних маркерів біохімічної ГА слід здійснювати з урахуванням клінічних даних: особливостей перебігу пубертату, наявності ановуляції, полікістозного морфотипу яєчників, ожиріння; наявності та ступеня гірсутизму та/або інших андроген-асоційованих дерматопатій, особливостей перебігу клінічної ГА (раптовий початок, швидке прогресування), наявності інших ендокринопатій, дисфункції печінки, нирок; цукрового діабету.

Завдання лабораторного оцінювання ГА: визначення вираженості ГА; визначення джерела надлишкового синтезу андрогенів (яєчники, наднирники); оцінювання вільної фракції циркулювальних активних андрогенів; в окремих випадках – оцінювання утворення активних андрогенів у шкірі. Для розв'язання поставлених завдань у лабораторній діагностиці використовують такі показники: загальний тестостерон, вільний тестостерон, розрахунковий показник «індекс вільного тестостерону», андростендіон, дегідроепіандростерону сульфат, 17-гідроксипрогестерон, дигідротестостерон. Комплексне оцінювання зазначених показників дає змогу оцінити не лише наявність ГА та її вираженість, а й характер її основних і вторинних складових, що визначає наявність та прогноз метаболічних ризиків і дозволяє індивідуалізувати терапевтичні підходи.

Ключові слова: тестостерон, секс-стероїдзв'язувальний глобулін, андростендіон, дегідроепіандростерону сульфат, афінність.

PRACTICAL APPROACHES TO THE USE OF MARKERS OF BIOCHEMICAL HYPERANDROGENISM IN WOMEN

Literature review

T.M. Tutchenko, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine"; Department of Reproductive Health, SSI "CIMT of the NAS of Ukraine"; scientific consultant, "DILA" Medical Laboratory, Kyiv

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

I.V. Sidorova, medical director of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv

I.H. Nohovska, graduate student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine; obstetrician gynecologist, "Gynecology center 'Nadiya'" LLC, Clinical Hospital No. 18, Kyiv

I.M. Marynychyna, PhD, assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

N.M. Shcherbatiey, gynecologist, Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine, Kyiv

Hyperandrogenism (HA) remains an actual problem that raises a large number of questions, in particular, in cases of discrepancy between the clinical signs of HA and biochemical parameters. This review includes an analysis of recent studies of androgen synthesis and metabolism in healthy women of reproductive age; management of pathologies accompanied by HA; as well as contemporary approaches to the principles of prescribing and evaluating the results of the main available markers of biochemical HA.

There are concepts of clinical and biochemical HA. Biochemical HA is an increase in the levels of various circulating androgens. The concept of clinical HA includes hirsutism as assessed by the modified Ferriman–Gallwey scale. The most common causes of HA include polycystic ovary syndrome, non-classical forms of congenital adrenal hyperplasia, other endocrine disorders. It is necessary to carry out a differential diagnosis of these conditions with more rare causes as a primarily tumor pathology. The choice and evaluation of laboratory markers of biochemical HA should be made taking into account clinical data such as puberty history, anovulation, polycystic ovarian morphotype, obesity; presence and degree of hirsutism and/or other androgen-associated dermatopathies, the characteristics of the course of clinical HA (sudden onset, rapid progression), presence of other endocrinopathies, liver and kidney dysfunction; diabetes mellitus.

The objectives of the laboratory assessment of HA are determination of HA severity; determination of the source of excess androgen synthesis (ovaries, adrenal glands); assessment of the free fraction of circulating active androgens; in some cases, assessment of the formation of active androgens in the skin. The following indicators are used to solve the tasks in laboratory diagnostics: total testosterone, free testosterone, free androgen index, androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate, 17-hydroxyprogesterone, dihydrotestosterone. A comprehensive assessment of these indicators allows not only assessing the presence of HA and its severity, but also the nature of its leading and secondary components, which determine the presence and prognosis of metabolic risks and allow individualizing therapeutic approaches.

Keywords: testosterone, sex steroid-binding globulin, androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate, affinity.