

Синдром поликистозных яичников и функциональная гиперпролактинемия

В.А. Заболотнов, В.И. Шатило, О.А. Хватова, Я.П. Сегедина

Житомирский медицинский институт

У 30–50% женщин с СПКЯ выявляют функциональную гиперпролактинемию. При оказании помощи женщинам с СПКЯ и функциональной гиперпролактинемией требуется комплексный подход, как при диагностике, так и в лечении. Применение препаратов Мастодинон®, Циклодинон®, содержащих точное дозирование количества Vitex agnus-castus, у женщин с СПКЯ и функциональной гиперпролактинемией положительно влияет на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось и корригирует основные клинические симптомы, профилактирует возникновение гиперпластических процессов в половых органах, повышает фертильность.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, функциональная гиперпролактинемия, Vitex agnus-castus, Мастодинон®, Циклодинон®.

Polycystic ovary syndrome and functional hyperprolactinemia

V.A. Zabolotnov, V.I. Shatilo, O.A. Khvatova, Y.P. Szegedina

In 30–50% of women with PCOS, functional hyperprolactinemia is detected. In assisting women with PCOS and functional hyperprolactinemia, an integrated approach is required, both in diagnosis and treatment. The use of Mastodinon®, Cyclodinon® preparations containing the exact dosing amount of Vitex agnus-castus in women with PCOS and functional hyperprolactinemia positively affects the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and corrects the main clinical symptoms, prevents the occurrence of hyperplastic processes in the genitals, and increases fertility.

Key words: polycystic ovary syndrome, functional hyperprolactinemia, Vitex agnus-castus, Mastodynion®, Cyclodynion®.

Синдром полікістозних яєчників і функціональна гіперпролактинемія

В.А. Заболотнов, В.І. Шатило, О.О. Хватова, Я.П. Сегедина

У 30–50% жінок з СПКЯ виявляють функціональну гіперпролактинемію. При наданні допомоги жінкам з СПКЯ і функціональною гіперпролактинемією потрібен комплексний підхід, як при діагностиці, так і у лікуванні. Застосування препаратів Мастодинон®, Циклодинон®, що містять точне дозування кількості Vitex agnus-castus, у жінок з СПКЯ і функціональною гіперпролактинемією позитивно впливає на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову вісь і коригує основні клінічні симптоми, профілактує виникнення гіперпластичних процесів у статевих органах, підвищує фертильність.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, функціональна гіперпролактинемія, Vitex agnus-castus, Мастодинон®, Циклодинон®.

В диагностике синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) используют Роттердамские критерии, которым сегодня уже более 10 лет [1]. Международное научно обоснованное руководство по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников (ESHRE/ASRM) рекомендует последовательно применять данные критерии [2]:

1) исключить другие медицинские состояния, которые вызывают нерегулярные менструальные циклы и избыток андрогенов;

2) подтвердить ≥ 2 следующих состояний:

- Олигуляция или ановуляция
- Повышенные уровни циркулирующих андрогенов или клинические проявления избытка андрогенов
- Поликистоз яичников, диагностированный на УЗИ (изолированный поликистоз яичников, обнаруженный после УЗИ, не является основанием для установления диагноза СПКЯ)
- У большинства тучных женщин с олигоменореей выявляют СПКЯ.

Развитие СПКЯ представлено на рис. 1. Тека клетки яичника находится под контролем гонадотропинов, синтезируемых гипофизом. Увеличивается соотношение фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов – ФСГ/ЛГ [3]. Это проявляется снижением уровня ФСГ и увеличением уровня ЛГ, что в значительной степени определяет рост продукции андрогенов (тестостерона) – развивается гиперандрогенемия. Важными патогенетическими факторами гиперандрогинемии являются: инсулинорезистентность, гиперпролактинемия, увеличение уровня свободных жирных кислот, уменьшение уровня глобулина, связывающего половые гормоны.

СПКЯ влияет на фертильность: примерно 90% ановуляторного бесплодия связано с СПКЯ – отсутствует выброс ЛГ, поэтому овуляции не происходит [4]. У женщин с СПКЯ рост фолликулов, которые запускают всплеск уровня ЛГ и овуляцию, прекращается. В результате овуляция не происходит регулярно, и многие женщины с СПКЯ испытывают трудности с наступлением беременности [5].

Дифференциальную диагностику СПКЯ проводят с:

- ✓ Гипертекозом яичников;
- ✓ Врожденной гиперплазией надпочечников (позднее начало);
- ✓ Приемом лекарственных средств – наркотиков, даназола, андрогенных прогестинов;
- ✓ Гипотиреозом;
- ✓ Идиопатическим гирсутизмом;
- ✓ Семейным гирсутизмом;
- ✓ Маскулинизирующими опухолями надпочечника или яичника (быстрое появление признаков вирилизации);
- ✓ Синдром Кушинга (низкий уровень K^+ , стрии, центральное ожирение, высокий уровень кортизола; высокий уровень андрогенов при раке надпочечников);
- ✓ Гиперпролактинемией;
- ✓ Экзогенным использованием анаболических стероидов;
- ✓ Стромальным гипертекозом (вальпроевая кислота).

Типичным паттерном (схемой) менструации при СПКЯ является олигоменорея, для которой характерны [6]:

- Обычно интервал между циклами ≥ 35 дней;
- Только от 4 до 9 менструаций в год;

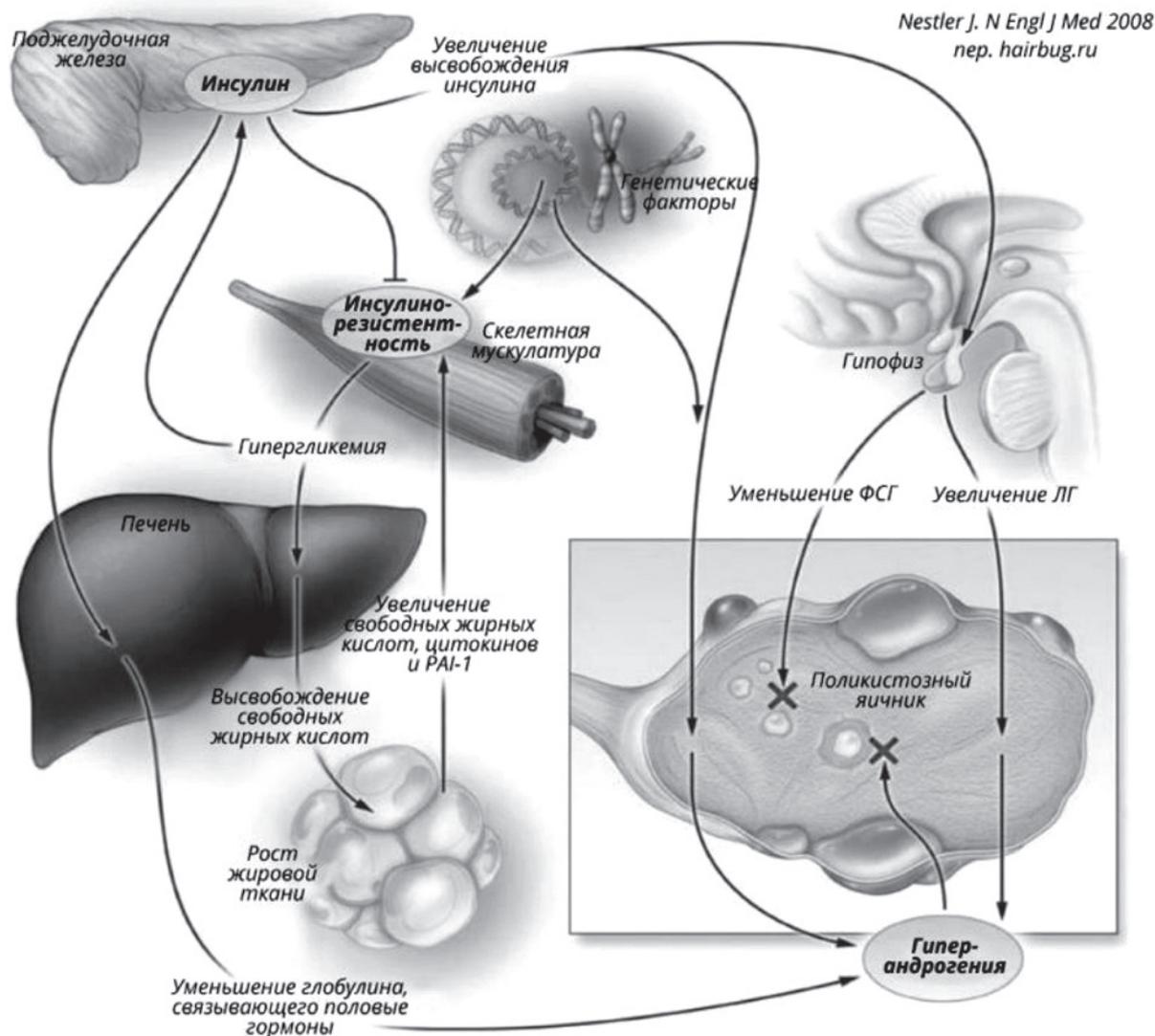


Рис. 1. Развитие синдрома поликистозных яичников (схема Nestler J.N Engl J Med., 2008)

- Изредка менструальный цикл более регулярный (нормальный), но менструации очень скудные;
- Некоторые женщины с СПКЯ вообще не менструируют.

Следует исключить альтернативные причины олигоменореи и аменореи, а именно:

- хронические заболевания;
- расстройства пищевого поведения;
- плохое питание;
- чрезвычайно низкая масса тела;
- эмоциональный стресс;
- чрезмерные физические нагрузки;
- дисфункция щитовидной железы;
- незаконное использование анаболических стероидов у спортсменов;
- эстрогенсекретирующие и гипофизарные опухоли (пролактиномы).

Лабораторные тесты, используемые в диагностике СПКЯ [2]

Сывороточный тестостерон

- Уровень свободного (биодоступного) и общего тестостерона обычно повышается.

Андростендион

- Может иметь немного лучшую чувствительность у пациенток с СПКЯ.

Дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС)

- Часто уровень увеличивается; если выявлено повышение, рассмотреть неоплазию надпочечников.

Секреция гонадотропинов ЛГ, ФСГ

- Более высокая концентрация ЛГ по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста,
- Уровень ФСГ нормальный или низкий,
- Повышенный уровень соотношения ЛГ/ФСГ – больше 2.

Пролактин

- Уровень может быть немного повышен.

Глюкоза натощак и тест на толерантность к глюкозе

- Нарушение толерантности к глюкозе выявляют в каждом третьем случае при СПКЯ.

А также определение уровней холестерина натощак, триглицеридов, ЛПВП (для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний).

Различные лабораторные тесты могут быть полезны для диагностики СПКЯ. В общем, измерение уровня андрогенов

в сыворотке крови используется для подтверждения гиперандрогенемии, которая является одним из 3 диагностических критериев для СПКЯ, из которых 2 необходимы для диагностики. Гиперандрогенемия возникает при СПКЯ из-за избытка выработки андрогенов яичниками и надпочечниками. У большинства женщин с этим расстройством повышен уровень общего и свободного тестостерона, а уровень свободного тестостерона может быть значительно повышен у женщин с ожирением из-за влияния увеличения массы тела на снижение уровня связывающего половые гормоны глобулина.

Уровень ДГЭАС часто повышается, но некоторые врачи считают, что это мало что добавляет к диагнозу. Тем не менее это может быть единственным повышенным уровнем андрогенов у некоторых пациентов, позволяющим определить наличие избытка андрогенов.

В исследовании, в котором сравнивались уровни ЛГ, ФСГ, общего тестостерона, ДГЭАС и андростендиона у женщин с выявленными клиническими и рентгенологическими данными СПКЯ, было определено повышение уровня тестостерона и/или андростендиона в 78% случаев и установлено, что они являются наиболее чувствительными маркерами [7, 8].

В другом исследовании показано, что совокупный уровень ЛГ, ФСГ и андростендиона превосшел другие показатели [9]. Скандинавские женщины с СПКЯ, по-видимому, имеют более высокие уровни андростендиона, а бостонские женщины с СПКЯ – более высокие уровни тестостерона [10].

Эти измерения также используются для исключения андрогенпродуцирующих новообразований. Уровни андрогена, значительно превышающие верхнюю границу диапазона анализа, указывают на образование андрогена, которое требует дальнейшего обследования пациентки.

17-гидроксипрогестерон является предшественником кортизола – гормона, который продуцируется надпочечниками и участвует в расщеплении белков, глюкозы и жиров, поддержании артериального давления и в регуляции иммунной системы.

Причиной повышения уровня 17-ОН прогестерона может быть наличие такой патологии, как: опухоли яичников и надпочечников, врожденная гиперплазия надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы и другие, значительно реже диагностируемые состояния [11].

Признаки гиперандрогении у женщин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы обычно ярко выражены и при отсутствии лечения проявляются вирилизацией наружных половых органов, аменореей, гирсутизмом, выраженной алопецией.

Для окончательного уточнения диагноза используется генетическое исследование на наличие мутаций в гене 21-гидроксилазы – CYP21. Генотипирование врожденной дисфункции коры надпочечников должно проводиться в лабораториях, где можно провести секвенирование гена CYP21, если скрининг на наиболее частые мутации оказался неинформативным [11].

Уровень гонадотропина не является чувствительным диагностическим тестом для СПКЯ, но он помогает исключить другие причины ановуляции. Повышенные уровни ФСГ свидетельствуют о недостаточности яичников (например преждевременная менопауза).

Нарушение толерантности к глюкозе наблюдается у 31–35% пациенток с СПКЯ [12].

Недавний мета-анализ выявил 35 релевантных исследований и определил, что у женщин с СПКЯ была повышена распространенность нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома, но отмечается, что лишь немногие исследования определили их наличие у женщин с и без СПКЯ [13].

В ESHRE-ASRM не рекомендуется тестирование на резистентность к инсулину путем измерения уровней инсулина и

глюкозы при СПКЯ, поскольку нормальные диапазоны четко не определены.

Резистентность к инсулину обычно является данностью и сама по себе не является причиной для обследования. Соотношение глюкоза–инсулин не помогает и не используется. Большинство экспертов предлагают провести двухчасовой тест на толерантность к глюкозе или измерить уровень гликолизированного гемоглобина.

Сывороточные уровни антимюллера гормона (АМГ) не должны использоваться в качестве альтернативы или в качестве единственного теста для диагностики СПКЯ.

Появляются доказательства того, что с улучшенной стандартизацией анализов и установленными пороговыми уровнями или пороговыми значениями, основанными на широкомасштабной валидации в популяциях разных возрастов и этнических групп, анализы АМГ будут более точными при выявлении СПКЯ [2].

При СПКЯ отмечается повышенная распространенность психосексуальной дисфункции, учитывая наличие гирсутизма и ожирения, влияющих на сексуальную жизнь и само отношение к СПКЯ [6].

Большое количество пациентов (более 30,0%) с СПКЯ имеют повышенный уровень пролактина (обычно >25 мг/дл). Гиперпролактинемия должна быть определена путем проверки концентрации пролактина в сыворотке крови натощак.

Детальное изучение синдрома гиперпролактинемии позволило выделить две основные клинико-патогенетические формы заболевания:

- функциональную (идиопатическую, латентную) гиперпролактинемию и
- гиперпролактинемию, обусловленную наличием микро- или макропролактиномы на фоне кистозных опухолей гипофиза и «пустого» турецкого седла.

Для функциональной гиперпролактинемии характерны [14]:

- Отсутствие изменений в области турецкого седла на краниограмме и томограмме.
- Уровень ПРЛ до 2000 мМЕ/л.
- Положительные пробы с метоклопрамидом и тиролиберинном.
- Менструальный цикл – регулярный (в 32% случаев) или нарушен по типу олигоменореи (в 64% случаев).
- Галакторею диагностируют у 30% больных.
- Гиперпластические процессы в эндометрии и грудных железах выявляют в 2–2,5 раза чаще, чем при органическом генезе заболевания.
- У 82% больных диагностируют:
 - поликистозные яичники,
 - гирсутизм,
 - гиперандрогению,
 - нарушения жирового обмена,
 - наружный генитальный эндометриоз.

Выявлена связь клинических проявлений и уровня гиперпролактинемии (таблица).

Прولاктин стимулирует синтез андрогенов в надпочечниках и одновременно блокирует стероидогенез в яичниках. Поэтому надпочечниковая гиперандрогения может наблюдаться и при синдроме галактореи-аменореи.

Исследование уровня пролактина в крови позволит определить этиологию гиперандрогении [15].

Необходимо ли после установления диагноза СПКЯ проводить УЗИ?

Да, даже если диагноз уже установлен. Если диагноз СПКЯ уже установлен, врачи проводят УЗИ яичников. Ультразвуковое исследование морфологии поликистозных яичников (предпочтительно трансвагинальное) является одним из 3 диагностических критериев, принятых Европейским обществом по репродукции человека и эмбриологии /

Клинические проявления гиперпролактинемии

31 < PRL < 50 µg/L	51 < PRL < 75 µg/L	100 µg/L < PRL
		Гипогонадизм
		Галакторея
Короткая лютеиновая фаза	Олигоменорея	Аменорея
Снижение либидо		
Бесплодие	Увеличенная масса тела • Нарушение остеогенеза – пациенты со связанным гипогонадизмом • Степень потери костной массы – зависит от продолжительности и тяжести гипогонадизма	

Американским обществом по репродуктивной медицине, для определения СПКЯ, 2 из которых необходимы для его диагностики [2].

Критерии, определяющие поликистоз яичников:

- более/или 12 фолликулов в каждом яичнике (диаметром от 2 до 9 мм)
- или/и увеличенный объем яичника (>10 см³) [16].

До недавнего времени определение диагностических признаков поликистозных яичников с помощью ультразвуграфии было спорным, но последние достижения в области визуализации, такие, как высокочастотные вагинальные датчики и программное обеспечение для улучшения изображения, повысили возможности измерения и разрешение [17].

При гирсутизме повышенный уровень андрогенов в крови определяют в 40–80% случаев, а в остальных случаях – при идиопатическом гирсутизме – причиной избыточного оволосения является усиленное превращение Т в 2,5 раза более активный ДГТ вследствие повышенной ферментативной активности 5-α-редуктазы [11].

Используя модифицированную шкалу Ферримана–Галвея, определяют степень выраженности гирсутизма. Общий балл 8 или более считается ненормальным для взрослой белой женщины; оценка в 36 баллов соответствует самой тяжелой степени гирсутизма.

Появление симптомов является наиболее важной частью диагностики для дифференциации СПКЯ от других причин ановуляторных нарушений менструального цикла. Чрезмерно высокий уровень андрогенов может быть вторичным по отношению к неоплазии надпочечников или яичников [18].

Диагностика

Необходимо обращать внимание на симптомы СПКЯ: нерегулярные менструации, бесплодие, ожирение и гиперандрогенемия.

Следует исключить другие состояния, вызывающие подобные симптомы.

Если уровень андрогенов очень высок, вероятно наличие неоплазии надпочечников / яичников.

Диагноз устанавливают, если выявлены ≥2 из следующих признаков:

- 1) Олигуляция или ановуляция
- 2) Повышенные уровни циркулирующих андрогенов или клинические проявления избытка андрогенов
- 3) Поликистоз яичников (по результатам УЗИ).

У 5–10% женщин репродуктивного возраста, имеющих СПКЯ, выявляют следующие составляющие:

- у 50–70% женщин с СПКЯ диагностируют гирсутизм;
- 30–75% женщин с СПКЯ имеют избыточную массу тела или ожирение;
- 50–70% женщин с СПКЯ имеют инсулинорезистентность;
- у 35–45% женщин с СПКЯ возникают гиперпластические процессы в половых органах;

– у 30–50% диагностируют функциональную гиперпролактинемию.

Причина развития СПКЯ неясна, но, похоже, она связана с генетическими факторами и факторами окружающей среды. Ожирение увеличивает риск развития СПКЯ. Клиницистам следует учитывать СПКЯ у женщин с нарушениями менструального цикла, бесплодием, признаками избыточного уровня андрогенов (гиперандрогенемия) и ожирением (особенно брюшным). Диагноз устанавливают после того, как другие медицинские состояния, которые обуславливают наличие нерегулярных менструальных циклов и избыток андрогенов, исключаются и если присутствуют, по меньшей мере, 2 из следующих факторов: олиговуляция или ановуляция, повышенный уровень циркулирующих андрогенов или клинические проявления избытка андрогенов и поликистоз яичников, выявленный при УЗИ, в соответствии с международным консенсусом ESHRE/ASRM 2004 года.

Появление симптомов является наиболее важной частью истории для дифференциации СПКЯ от других причин ановуляторных нарушений менструального цикла. Если симптомы появились спустя годы после полового созревания или внезапно усилились, следует рассмотреть другие диагнозы с большей вероятностью, хотя возможна поздняя диагностика СПКЯ. Чрезмерно высокий уровень андрогенов должен предупредить врача о возможном наличии неоплазии надпочечников или яичников.

Женщины с СПКЯ и бесплодием направляются к специалисту. Полное обследование обоих партнеров на наличие бесплодия должно предшествовать медикаментозной терапии по поводу бесплодия. Изменения в образе жизни, особенно нормализация массы тела при ожирении, могут улучшить фертильность. Может быть использован хирургический подход к лечению бесплодия. Беременность может быть достигнута у многих, если не у большинства женщин с СПКЯ.

Женщины с СПКЯ должны планировать свою беременность. Как и все женщины, они должны получать добавки фолиевой кислоты до ее наступления. У женщин с сахарным диабетом необходимо пытаться достичь оптимального гликемического контроля перед беременностью. Следует проводить дородовый скрининг на сахарный диабет и гипертонию. Для женщин с СПКЯ может потребоваться более тщательное наблюдение во время беременности, чтобы избежать ее осложнений и справиться с ними.

Женщины с СПКЯ, которые действительно беременеют, чаще имеют осложнения, в том числе повышенный риск развития гестационного диабета, преждевременных родов, а также гестационной гипертонии и преэклампсии. Они также могут иметь повышенный риск выкидыша (однако доказательств менее ясны) [19].

Препараты этинилэстрадиола 35 мкг и ацетата ципротерона не следует рассматривать в качестве первой линии терапии при СПКЯ в соответствии с общими рекомендациями для населения в связи с неблагоприятными последствиями,



Рис. 2. Влияние *Vitex agnus-castus* на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось

включая венозные тромбоэмболические риски [2].

При назначении КОК взрослым и подросткам с СПКЯ следует учитывать, что:

- различные препараты КОК обладают одинаковой эффективностью при лечении гирсутизма;
- самые низкие эффективные дозы эстрогена (например, 20–30 мкг этинилэстрадиола или его эквивалента) и натуральные препараты эстрогена требуют рассмотрения, балансирования эффективности, профиля метаболического риска, побочных эффектов, стоимости и доступности;
- в целом ограниченные фактические данные о влиянии КОК на СПКЯ следует оценивать с помощью практики, основанной на общих руководящих принципах для населения (руководящие принципы ВОЗ);
- при таких СПКЯ-специфических факторах риска, как высокий ИМТ, гиперлипидемия и гипертония, целесообразно рассмотреть возможность сочетания терапии с метформинном у подростков или при ИМТ ≥ 25 кг/м².

Регуляция менструального цикла снижает риск возникновения гиперплазии эндометрия и, тем самым, риск развития рака эндометрия.

Безусловно, коррекция гиперпролактинемии у пациенток с СПКЯ влияет как на эффективность лечения, так и на восстановление фертильности.

Лекарственными средствами растительного происхождения, оказывающими разнонаправленные влияния при СПКЯ, являются Мастодинон® и Циклодинон®, основа которых – специальный экстракт из *Vitex agnus-castus* BNO 1095. Благодаря

концепции фитониринга, в Мастодиноне и Циклодиноне достигнуто точное дозирование биологически активных компонентов, что положительно отличает эти препараты от других, содержащих *Vitex agnus-castus*. Клиническая эффективность этих препаратов доказана в ходе рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Данные препараты оказывают разностороннее регулирующее воздействие на состояние нейроэндокринной регуляции женской репродуктивной системы, которое не ограничивается только ликвидацией гиперпролактинемии (рис. 2).

Мастодинон® и Циклодинон® не только регулируют менструальный цикл, но и устраняют психосексуальную дисфункцию, корректируют и профилактируют возникновение гиперпластических процессов в эндометрии и грудных железах [21].

ВЫВОДЫ

У 30–50% женщин с СПКЯ выявляют функциональную гиперпролактинемия.

При оказании помощи женщинам с СПКЯ и функциональной гиперпролактинемией требуется комплексный подход, как при диагностике, так и в лечении.

Применение препаратов Мастодинон®, Циклодинон®, содержащих точное дозирование количества *Vitex agnus-castus*, у женщин с СПКЯ и функциональной гиперпролактинемией положительно влияет на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось и корректирует основные клинические симптомы, профилактирует возникновение гиперпластических процессов в половых органах, повышает фертильность.

Сведения об авторах

Заболотнов Виталий Александрович – Кафедра «Сестринское дело» Житомирского института медсестринства (КВУЗ «Житомирский медицинский институт»), 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15; тел.: (0412) 43-08-91, 46-19-81. E-mail: zhitomir.nursing@gmail.com

Шатило Виктор Иосифович – Житомирский институт медсестринства (КВУЗ «Житомирский медицинский институт»), 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15

Хватова Ольга Александровна – Кафедра «Сестринское дело» Житомирского института медсестринства (КВУЗ «Житомирский медицинский институт»), 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15

Сегедина Янина Петровна – Кафедра «Сестринское дело» Житомирского института медсестринства (КВУЗ «Житомирский медицинский институт»), 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azziz R., Adashi E.Y. Stein and Leventhal: 80 years on / *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Feb;214(2):247.
2. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. P. 196.
3. John E. Nestler Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome / *N Engl J Med* 2008; 358:47-54.
4. Apter D., Vihko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1983. 57(1): p. 82-6.
5. Van Hooff M.H. et al. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod.* 2004. 19(2): p. 383-92.
6. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome // *Human Reproduction*, Vol.33, No.9 pp. 1602–1618, 2018.
7. Bozdag G. et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016. 31(12): p. 2841-2855.
8. Witchel S.F. et al. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2015.
9. Vermeulen A.L. Verdonck, J. Kaufman, A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999. 84(10): p. 3666-3672.
10. Rosner, W. and H. Vesper, Toward excellence in testosterone testing: A consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010. 95(10): p. 4542-4548.
11. Taieb J., Mathian B. and Millot F. et al, Testosterone measured by 10 immunoassays and by radioisotope dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clinical Chemistry*, 2003. 49: p. 1381-1395.
12. Saini S. et al. Gaps in knowledge in diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 2016. 106(3): p. e100.
13. Bili A.E. et al. The combination of ovarian volume and outline has better diagnostic accuracy than prostate-specific antigen (PSA) concentrations in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2014. 179: p. 32-35.
14. Freda P.U..Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline /Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME and oth. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;96(4):894-904. doi: 10.1210/jc.2010-1048.
15. Lavin N. Manual of Endocrinology and Metabolism, 1994; pp. 224–227.
16. Escobar-Morreale H., et al., Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies. *European Journal of Endocrinology*, 2001. 145(5): p. 619-624.
17. Deeks A., Gibson-Helm M., Teede H. Is having polycystic ovary syndrome (PCOS) a predictor of poor psychological function including depression and anxiety. *Human Reproduction*, 2011. Advance access published March 23, 2011.
18. Koskinen P. et al. Optimal use of hormone determinations in the biochemical diagnosis of the polycystic ovary syndrome. *Fertility & Sterility*, 1996. 65(3): p. 517-22.
19. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Клинические рекомендации: диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. – 2016.
20. Заболотнов В.А. От недостаточности лютеиновой фазы к гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции / В.А. Заболотнов, В.И. Шатило, А.Н. Рыбалка, А.В. Куприяненко // *Здоровье женщины.* – 2017. – № 8. – С. 35–39.
21. Заболотнов В.А. От недостаточности лютеиновой фазы к гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции / В.А. Заболотнов, В.И. Шатило, А.Н. Рыбалка, А.В. Куприяненко // *Репродуктивна ендокринологія.* – № 3 (41). – Травень 2018. – С. 73–76.



Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®

 препарат №1 у лікуванні доброякісних захворювань молочних залоз¹

 усуває напругу і набряк молочної залози²

 зменшує рівень пролактину, доведено плацебо-контрольованими дослідженнями³



Мастодинон®. Показання для застосування. У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинон (нагрудання і більшість молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 1 таблетці двічі на день (вранці і ввечері) з невеликою кількістю води. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутняка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції і, включаючи шкіри висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання.

1. Источник: данные MDM за 1-3 квартал 2017

2. Wuttke W. et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus haltigen Arzneimittel. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574; Halaska et. al. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a vitex Agnus castus extract: results of a placebo controlled double blind study. The breast 1999, 8, 175-181

3. Wuttke W. et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus haltigen Arzneimittel. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574

Мастодинон®. Краплі оральні. Р.П. № UA/6239/01/01 від 13.05.17. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/6239/02/01 від 13.07.18.

Виробник: Біонорика (Німеччина).

Розкриваючи силу рослин

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®

 нормалізує менструальний цикл¹

 відновлює гормональну рівновагу²

 не містить гормонів³



Циклодинон®. Показання. Порушення менструального циклу і/або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняка звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення болю або набухання молочних залоз, а також при порушеннях менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребує медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції.** Після застосування лікарських засобів, які містять плоди прутняка звичайного, повідомлялося про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та ковтання.

1. В.П. Светник, Л.Б. Бутарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54

2. W. Wuttke et al 1997, Geb Fra 57, 569-574

3. Інструкція для медичного застосування препарату

Циклодинон®. Краплі оральні. Р.П. № UA/0267/01/01 від 24.01.19. **Циклодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/0267/02/01 від 24.01.19.

Виробник: Біонорика (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розширення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

