

УДК 618.1-007.17:577.175.62

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМУ  
ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРАНДРОГЕННЫХ СОСТОЯНИЙ У ЖЕНЩИН***БОРИС Е.Н.*

м.Київ

Гиперандрогения – общее проявление эндокринных нарушений у женщин, которое характеризуется избыточной продукцией андрогенов надпочечниками или яичниками, но может быть также результатом повышения локальной тканевой чувствительности к циркулирующим андрогенам. Избыток андрогенов влияет на различные ткани и системы органов, вызывая клинические проявления от акне и гирсутизма до явно выраженной вирилизации. Гиперандрогения наблюдается у 5-15%, а по некоторым данным у 30% женщин популяции [3,4,6,9,15]. Андрогены – группа стероидных гормонов, молекула которых содержит 19 углеродных атомов: тестостерон, дигидротестостерон, андростендион, ДГА (дигидроэпиандростерон), ДГА-С (дигидроэпиандростерон – сульфат).

*Таблица 1***Источники синтеза андрогенов у женщины  
(превращение андростендиола в тестостерон)**

В яичниках 20%	В надпочечниках 20%	Периферический метаболизм прегормонов (андростендион) 60%
Клетки овариальной стромы	Клетки сетчатой зоны	Печень
Хилюсные клетки		Жировая ткань
Клетки внутренней теки		Кожа

**Классификация гиперандрогении (ГА):**

- Надпочечниковая (адреногенитальный синдром).
- Яичниковая (СПКЯ).
- ГА при нарушении рецепции и обмена андрогенов в коже (периферическая).
- Смешанная (57-58%).

**Основные клинические признаки:**

- Гирсутизм.
- Акне, себорея.
- Симптомы вирилизации.
- Нарушение менструальной функции, бесплодие.

Суммарное количество баллов (гирсутное число) от 1 до 7 баллов характеризует нормальное оволосение, от 8 до 12 баллов – пограничное, между нормальным и избыточным, более 12 баллов – гирсутизм. Сумма баллов выше 8, согласно некоторым авторам выше 12, позволяет установить диагноз гирсутизм [4,7,10, 17,23]. Генетически детерминированные различия в чувствительности волосяного фолликула к андрогенам обуславливают вариативность клинических проявлений гиперандрогении. У женщин с акне уровень тестостерона крови может быть таким же высоким, как у женщин с гирсутизмом, но без акне [1,4,19]. Примерно у 15% женщин репродуктивного возраста с манифестацией аллопеции и отсутствием других проявлений избытка андрогенов диагностируется гиперандрогения. Обычно выпадение или прореживание волос отмечается на макушке и в теменной области, но иногда принимает диффузный характер. При тяжелых формах гиперандрогении с вирилизацией наблюдается типичное облысение по мужскому типу с потерей волос в височных областях.

Гиперандрогения приводит к серьезным дефектам функционального состояния репродуктивной системы женщины: примерно 50-70% случаев аномалий менструального цикла, 60-74% эндокринного бесплодия и 21-32% невынашивания беременности связаны с нарушением секреции и метаболизма андрогенов. Клинические проявления менструальной дисфункции включают олиго-, аменорею, меноррагию, метроррагию, предменструальный синдром, болевой синдром, нарушения фертильности. Степень нарушения менструальной функции варьирует от спорадических эпизодов олиго-овуляции и ановуляции до аменореи [2,4,16,18]. Обычно у женщин с овulatoryной дисфункцией на фоне гиперандрогемии наблюдается нормальное или запоздалое менархе, которое сопровождается нерегулярными менструациями и эпизодами аменореи. У значительного количества пациенток с гиперандрогемией сохраняются регулярные менструации (с интервалом около 4 недель), но выявляется сниженная овulatoryная функция, пролонгированная фолликулиновая фаза, недостаточная лютеиновая фаза цикла, ановуляция. Необходимо исключить влияние ожирения, нарушений пищевого поведения (анорексия, булимия), гиперпролактинемии, гипоталамическую дисфункцию - состояния, ассоциирующиеся с тяжелой менструальной дисфункцией в отсутствие гиперандрогенизма [5,13,22].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой одну из наиболее распространенных форм эндокринопатий, которая приводит к гиперандрогемии и ановуляторному бесплодию (R. A. Lobo, 2000; R. Pasquali et al., 2000). Частота встречаемости СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 5 до 10%, развивается СПКЯ в период менархе или вскоре после него. Симптомокомплекс (ожирение, гирсутизм, аменорея и увеличение объема яичников) впервые был описан 70 лет назад, впоследствии он получил название синдрома Штейна-Левенталя, по фамилиям авторов. За последние годы эпонимическое обозначение синдрома сменилось на клиничко-патогенетическое — синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Несмотря на высокую частоту данного заболевания и многолетнюю историю их изучения, проблемы этиологии, патогенеза, лечения синдрома до конца не разрешены [20,24].

*Фенотипические формы СПКЯ:*

- Полный или классический фенотип: олиго/ановуляция+гиперандрогения+ УЗ-признаки СПКЯ (для классических форм более характерно наличие гиперинсулинемии и ожирения).
- Неполный классический фенотип: гиперандрогения и хроническая ановуляция без ультразвуковых признаков СПКЯ.
- Овуляторная форма: гиперандрогения+УЗ-признаки СПКЯ.
- Нормоандрогенные формы: олиго/ановуляция+УЗ-признаки СПКЯ [25].

Таблица 2

**Критерии диагностики СПКЯ**

Консенсус Национального института здоровья США (NIH USA)	Олигоовуляция; клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении
Консенсус Европейского общества Репродукции человека и эмбриологии / Американского общества репродуктивной медицины	2 признака из 3х: олигоовуляция и/или ановуляция; клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении, УЗ-признаки СПКЯ
Позиция общества по избытку андрогенов	Гиперандрогемия (гирсутизм и/или гиперандрогемия); Овариальная дисфункция (олиго-ановуляция и/или поликистозные яичники)

## Дифдиагностика гиперандрогении

Заболевание	Особенности диагностики
ВДКН	Уровень 17-оксипрогестерона выше 15 пмоль/л, ↑ уровень ДГЭА-С
«Неклассический» ВДКН	ПЦР диагностика на мутации 21-гидроксилазы
Андроген-продуцирующие опухоли	Уровень тестостерона и/или ДГЭА-С ↑ в 2-2,5 раза
Эндогенный гиперкортицизм	Уровень св. кортизола в суточной моче ↑, уровень кортизола после малой дексаметазоновой пробы > 50 нмоль/л
Прием андрогенов/анаболиков	Анамнез
Нарушение функции щитовидной железы	ТТГ, св.Т4
Синдром гиперпролактинемии	Пролактин (биоактивный, монормерный пролактин)
СПКЯ	Диагноз исключения!

УЗ-признаками поликистозных яичников считаются наличие 10 и более фолликулов диаметром 2–8 мм, а также увеличение объема яичников более 10 см<sup>3</sup>. При наличии доминантного фолликула (10 мм и более) или желтого тела УЗИ следует повторить во время следующего менструального цикла [18,25]. У 95% женщин с СПКЯ отмечается относительное повышение содержания ЛГ по отношению к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), что сопровождается повышением индекса соотношения ЛГ/ФСГ  $\geq 2$  [4,8,27]. Уровни АМГ у женщин с поликистозом в 2-3 раза выше, при поликистозе продукция АМГ каждым единичным фолликулом в 75 раз больше, чем у контролей, а концентрация АМГ в фолликулярной жидкости нестимулированных фолликулов - в 5 раз выше. Концентрация АМГ коррелирует с уровнем гиперандрогении. От количества антральных фолликулов концентрация АМГ зависит лишь на 5,3% (Laura Pellatt, 2010).

При лечении СПКЯ преследуются две основные цели: во-первых, лечение гирсутизма, акне, нарушений менструального цикла, а во-вторых, оценка и уменьшение факторов риска развития ассоциированных заболеваний (сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, онкориски и т.д.). Для лечения гирсутизма применяются антиандрогенные препараты, которые делятся на стероидные и нестероидные. К последним относятся верошпирон, флутамид, финастерид и др.[11,12,14,21,26,28]. Флутамид — нестероидный антиандроген, специфически блокирующий рецепторы андрогенов. При СПКЯ флутамид приводит к значительному уменьшению гирсутизма и очищению кожи лица и спины от акне (Р.А. Манушарова, Э.И. Черкезова, 2004). У некоторых женщин с СПКЯ препарат вызывает восстановление менструального цикла, приводит к снижению концентрации ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ. Флутамид не влияет на уровень адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола (De Leo, 1988), но в то же время значительно снижает содержание тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона-сульфата. В связи с этим считается, что флутамид не только блокирует рецепторы андрогенов, но и влияет на синтез андрогенов в надпочечниках.

В комплексном лечении СПКЯ часто используют гормонмодулирующие фитопрепараты (Тазалок<sup>™</sup> производства компании «Про-Фарма»). В экспериментальном исследовании Харьковскими учеными (Н.А. Карпенко, Е.М. Коренева, и совт., 2010 г.) было доказано, что при назначении фитопрепарата Тазалок<sup>™</sup> уменьшались нарушения фазовой структуры эстрального цикла, нормализовалась масса яичников и тимуса, не развивалась гиперэстрогемия, на фоне уменьшения концентрации тестостерона за счет гонадотропин-регулирующего действия препарата в крови увеличивалось содержание прогестерона.

Тазалок<sup>™</sup> – комплексный растительный негормональный препарат, который регулирует синтез эндогенных гонадотропных гормонов, нормализует менструальный цикл, способствует восстановлению нормального соотношения эстрогенов и прогестерона. Препарат

оказывает влияние на ткани молочных желез, матки и яичников, предотвращает развитие диспластических процессов в них. Тазалок™ обладает некоторой антипролиферативной и противовоспалительной активностью. У пациенток, страдающих поликикстозом яичника, применение препарата приводит к снижению напряжения и размягчению капсулы кист, а также повышению функциональной активности здоровой части яичника. За счет спазмолитического и анальгетического действия, а также регуляции гормонального фона препарат эффективен у пациенток, страдающих предменструальным синдромом и другими нарушениями менструального цикла, в том числе нарушениями, которые сопровождаются болевым синдромом. Тазалок™ проявляет антиандрогенный эффект, эффективно устраняет основные проявления гиперэстрогенных состояний, оказывает прогестерон-модулирующий эффект, восстанавливает баланс между эстрадиолом и прогестероном, нормализуя вторую фазу менструального цикла. В состав препарата входит смесь лекарственного растительного сырья (корни лабазника шестилепесткового; корни петрушки кудрявой (свежие); корни сельдерея (свежие); трава подмаринника настоящего; трава ленка обычного; цветки календулы) и спирт этиловый 40% в соотношении 1:10. Препарат обычно назначают по 30-40 капель 3 раза в сутки, Длительность курса лечения – 3-6-9 месяцев, препарат рекомендуют принимать постоянно, не делая перерыва во время менструации.

**Целью** нашего исследования явилось изучение эффективности и безопасности использования комбинированной нестероидной антиандрогенной терапии (флутамид + Тазалок™), у пациенток с СПКЯ.

### **Материалы и методы исследования**

Данное исследование проводилось среди пациенток, которые проходили обследование и лечение в гинекологическом отделении и женской консультации Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины (КГЦРПМ), который является клинической базой Украинского государственного института репродуктологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО имени П.Л. Шупика.

Отбор пациенток проводился на основании критериев включения / исключения при условии получения информированного согласия на участие в исследовании. Критерии включения: возраст женщины - репродуктивный, от 18 до 40 лет; диагноз – СПКЯ с нарушениями менструального цикла по типу опсо-, олиго- или аменореи и синдромом гирсутизма. Проявления гирсутизма - гирсутное число больше 12 по шкале Ferriman-Gallwey, степень выраженности гирсутизма определяли по шкале Барона. Пациентки, которые принимали участие в исследовании, были с яичниковой формой ГА.

Критерии исключения: пациентки с дисфункцией печени; гиперандрогения органического происхождения (опухоли яичников и коры надпочечников); декомпенсированные формы сердечно-сосудистых заболеваний; рак молочной железы, рак эндометрия; сахарный диабет; сопутствующие заболевания или острые состояния, наличие которых могло бы существенно повлиять на результаты исследования; необходимость приема других лекарственных препаратов; участие в каком-либо другом клиническом исследовании.

Скрининговые исследования включали: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови и определение показателей гемодинамики, гормональный профиль, ультразвуковое исследование органов малого таза, определение уровня тестостерона в плазме крови и оценку выраженности гирсутного синдрома по шкале Ferriman-Gallwey и шкале Барон.

В I (основную) группу исследования входило 48 пациенток с СПКЯ, которые получали комбинированную нестероидную антиандрогенную терапию: антиандрогенный препарат, содержащий флутамид (125 мг 3 раза в сутки) и фитопрепарат Тазалок™ (производства компании «Про-Фарма») по 30 кап. 3 раза в сутки в течение 6 месяцев.

Во II (контрольную) группу вошли 38 пациенток, которые получали комбинированный препарат, содержащий 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ЦПА в течение 6 месяцев.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Все пациентки, которые принимали участие в исследовании, соответствовали критериям включения. Их средний возраст составил 29 лет; им всем был установлен диагноз синдрома склерополикистозных яичников, на основании показателей уровня половых

гормонов крови, ультразвуковых признаков с наличием гирсутизма или лабораторно подтвержденной гиперандрогенемии; гирсутное число по шкале Ferriman-Gallwey составило более 12 баллов. Уровень тестостерона в крови пациенток до лечения составил в среднем  $4,28 \pm 0,53$  нмоль / л. Наше исследование показало, что через 6 месяцев проводимой комплексной нестероидной терапии СПКЯ определялось достоверное снижение показателей уровней исследуемых гормонов, уменьшение гирсутного числа и улучшение ультразвуковых признаков СПКЯ, что показано в таблицах 4-5.

Таблица 4

**Динамика гормональных показателей на фоне комплексной нестероидной антиандрогенной терапии пациенток с СПКЯ (основная группа)**

Исследуемые гормоны	Показатели нормы	До лечения	После 3 месяцев лечения	После 6 месяцев лечения
ЛГ	2,39-6,60 мМЕ/мл	15,9 мМЕ/мл	10,86 мМЕ/мл	6,59* мМЕ/мл
ФСГ	3,85-8,78 мМЕ/мл	6,2 мМЕ/мл	6,0 мМЕ/мл	4,2* мМЕ/мл
ЛГ/ФСГ	1,5-2,0	>2,5	1,81	1,57
Тестостерон общий	0,13-1,08 нг/мл	4,28 нг/мл	2,98 нг/мл	1,07* нг/мл
Тестостерон свободный	1,2-6,6 нг/мл	7,8 нг/мл	6,3 нг/мл	5,7 нг/мл
ДГЭА-С	95,8-511,7 мкг/дл	520,0 мкг/дл	495,0 мкг/дл	481,0* мкг/дл

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 5

**Динамика гормональных показателей у пациенток с СПКЯ на фоне стероидной антиандрогенной терапии (контрольная группа)**

Исследуемые гормоны	Показатели нормы	До лечения	После 3 месяцев лечения	После 6 месяцев лечения
ЛГ	2,39-6,60 мМЕ/мл	14,4 мМЕ/мл	12,26 мМЕ/мл	11,18* мМЕ/мл
ФСГ	3,85-8,78 мМЕ/мл	6,1 мМЕ/мл	6,0 мМЕ/мл	5,59 мМЕ/мл
ЛГ/ФСГ	1,5-2,0	>2,36	2,04	2,0
Тестостерон общий	0,13-1,08 нг/мл	3,52 нг/мл	3,08 нг/мл	1,27* нг/мл
Тестостерон свободный	1,2-6,6 нг/мл	7,9 нг/мл	6,8 нг/мл	5,9* нг/мл
ДГЭА-С	95,8-511,7 мкг/дл	649,0 мкг/дл	543,0 мкг/дл	478,0 мкг/дл

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Комплексная терапия СПКЯ, содержащая флутамид и Тазалоктм, имела положительный эффект в отношении проявлений гирсутного синдрома. У пациенток основной группы до лечения III степень гирсутизма выявлена у 28 пациенток (58,4%), после лечения – у 7 пациенток (14,6%); II степень гирсутизма – у 13 пациенток (27,1%) до лечения, после лечения – у 23 пациентки (47,9%); I степень гирсутизма выявлена у 7 пациенток до лечения



(14,6%) и у 18 пациенток (37,5%) после лечения. У пациенток контрольной группы до лечения III степень гирсутизма выявлена у 22 пациенток (57,9%), после лечения – у 8 пациенток (21,1%); II степень гирсутизма – у 10 пациенток (26,3%) до лечения, после лечения – у 14 пациенток (36,8%); I степень гирсутизма выявлена у 6 пациенток до лечения (15,8%), и у 16 пациенток (42,1%) после лечения.

Результаты динамики уровня тестостерона в плазме крови пациенток основной группы после комбинированной антиандрогенной терапии флутамидом и Тазалок™ представлены на рис. 1.



Рис.1. Динамика уровня тестостерона в плазме крови пациенток основной группы на разных этапах исследования.

Результаты динамики уровня тестостерона в плазме крови пациенток контрольной группы после стероидной антиандрогенной терапии представлены на рис.2.



Рис.2. Динамика уровня тестостерона в плазме крови пациенток контрольной группы на разных этапах исследования.

Полученные данные свидетельствуют о достаточной эффективности комплексной антиандрогенной терапии, в состав которой входит флутамид и Тазалок™ в отношении уменьшения степени косметических проявлений гиперандрогении (гирсутизма), а также в возобновлении менструального цикла при синдроме склерополикистозных яичников. Флутамид и Тазалок™ хорошо переносились пациентами. Переносимость препаратов оценивали на основании данных объективного осмотра пациенток, лабораторного обследования до начала и после окончания курса лечения, а также данных субъективных ощущений пациенток. Данные лабораторного обследования (общий анализ крови, уровни общего белка, глюкозы, креатинина, уровни трансаминаз) также достоверно не выходили за пределы нормы. Побочных эффектов при проведении клинического исследования не выявлено.

### Выводы

Антиандрогенная нестероидная терапия препаратами Тазалок™ и флутамид может быть рекомендована к использованию для лечения женщин с функциональной гиперандрогенией, которая сопровождается нарушениями менструального цикла и / или бесплодием. Наше исследование подтвердило, что использование данной терапии способствует эффективному лечению гирсутизма, восстановлению нарушений менструального цикла и фертильного потенциала у женщин. Кроме того, пациенткам, которые не планировали бе-

ременность, мы рекомендовали продолжить терапию до года и более, поскольку все пациентки отметили высокую комплаентность к данной терапии и отсутствие побочных эффектов. Дифференциальный алгоритм лечения ГАС различной этиологии, который может быть рекомендован в клинической практике акушеров-гинекологов, представлен в таблице 6.

Таблица 6

**Дифференциальный алгоритм лечения ГАС**

↑ андрогенов яичников, инсулинорезистентность	Снижение веса, низкокалорийная диета до 1500-2200 ккал в сутки. Метформин 500-750 мг по 1 таб. 3 раза в сутки в течение 3-6 мес. КОК с прогестинами-антиандрогенами – длительно, в зависимости от репродуктивных планов пациентки. Флутамид по 1/2 таб. (125 мг) 3 раза в сутки в течение 3-6 мес. Гестагены (микронизированный прогестерон) в течение 3-6 мес. Тазалок 30 кап. 3 раза в сутки в течение 3-6 мес.
↑ андрогенов надпочечников (ДЭА, ДЭА-С, 17-ОН)	Дексаметазон 0,25-0,5 мг в сутки, преднизолон 5 мг в сутки в течение 3-6 мес. Флутамид по 1/2 таб. (125 мг) 3 раза в сутки в течение 3-6 мес. Тазалок 30 кап. 3 раза в сутки в течение 3-6 мес.
↑ андрогенов нарушение соотношения ЛГ/ФСГ	КОК с прогестинами-антиандрогенами – длительно, в зависимости от репродуктивных планов пациентки. Флутамид по 1/2 таб. (125 мг) 3 раза в сутки в течение 3-6 мес. Тазалок 30 кап. 3 раза в сутки в течение 3-6 мес.
Для стимуляции овуляции, при бесплодии (под контролем УЗИ)	Кломифена цитрат с 5 по 9 день МЦ по 50-100 мг в течении 3 циклов. Флутамид по 1/2 таб. (125 мг) 3 раза в сутки в течение 3-6 мес. Тазалок 30 кап. 3 раза в сутки в течение 3-6 мес.
При вторичной гиперпролактинемии и андрогении	Каберголин, бромкриптин в течение 3 мес. под контролем уровня пролактина . Тазалок 30 кап. 3 раза в сутки в течение 3-6 мес.
При неэффективности терапии бесплодия (больше года).	Хирургическое лечение в условиях специализированного стационара: лапароскопия, лазерная вапоризация обоих яичников.
При андрогенпродуцирующих опухолях яичников	Хирургическое лечение: лапароскопия, объем оперативного вмешательства решается интраоперационно.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Дедов И.И. и др. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение // Методическое пособие для врачей. Эндокринологический Научный Центр РАМН, Москва. – 2006.
2. Запорожан В.М., Борис О.М, Резников О.Г., Носенко Н.Д. Хроническая гиперандрогенная ановуляция: неадъювантная антиандрогенная терапия и проведение циклов вспомогательных репродуктивных технологий с учетом тестирования на полиморфизм генов FSHR и ESR2 (монография). – Киев, 2012. – 138 с.
3. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.
4. Мурашко Н.В., Данилова Л.И.. Синдром гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста: клиника, дифференциальный диагноз. Учебно-методическое пособие. – Минск, 2010. - . 33 с.
5. Резников А.Г. Эндокринное бесплодие и репродуктивные технологии // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. - № 3 (13). С. 3-7.
6. Резников А.Г., Синицын П.В., Тарасенко Л.В., Полякова Л.И. Нейроэндокринные механизмы развития и экспериментальной антиандрогенной терапии ановуляции

- гиперандрогенного происхождения // Проблемы эндокринологии. – 2002. – № 48 (6). – С. 50-53.
7. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: Мед. информ. изд-во. – 2005. – 592 с.
  8. Тарасенко Л.В., Носенко Н.Д., Сініцин П.В., Резніков О.Г. Експериментальна терапія порушень статевої циклічності у щурів з гіперандрогенією // Клін. експерим. патол. - 2004. – № 3 (2). – С. 140-142.
  9. Теория и практика гинекологической эндокринологии: Учебно-методическое пособие. Под редакцией заслуженного деятеля науки и техники Украины, профессора З.М.Дубоссарской. – Днепропетровск: ЧП «Лири ЛТД». – 2005. – 412 с.
  10. Трампольская А.В. Синдром поликистозных яичников: современная концепция, лечение и индукция овуляции // Здоровье женщины. – 2003. – № 3. – С. 150-152.
  11. Archer J. Chang R. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrom. Best Pract Res Clin ObstetGynecol. – 2004. – 18. – P. 737-754.
  12. Azziz R. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: The Rotterdam criteria are premature. J Clin Endocrinol Metab. –2006. – 91. – 781-5.
  13. Balen A., Conway G., Homburg R. Polycystic ovary syndrom – a guide to clinical management. – 2005. – London : Taylor & Trancis.
  14. Carmina E. The spectrum of androgen excess disorders. Fertility and Sterility. – 2006. – Vol.85. – № 6. – P. 1582-1585.
  15. Diamanti-Kandarakis E. Cyproterone acetate and ethinylestradiol: clinical efficacy. Gynaecology Forum. – 2001. – № 6 (3). – P. 12-15.
  16. Dronavalli S. Ehrmann D. Pharmacological therapy of Polycystic Ovary Syndrome. Clin. Obstet. And Gynecol. – 2007. – Vol.50. – №1. – P. 244-254.
  17. Escobar-Morreale HF, Sanchon R & San Millan JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. J Clin Endocrinol Metab 2008 93 527-533.
  18. Ehrmann M.D. Polycysticovarysyndrome // N. Engl. J. Med. – 2005; 352: 1223-1236.
  19. Futterweit W. Viewpoints on PCOS: clinical practitioner // Endocr. News. – 2004. – № 29 (4): 18–9.
  20. Hart R., Norman R. Polycystic ovarian syndrome – prognosis and outcome. Best Practice & Research Clin. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol.20. – №5. – P.751-778.
  21. Marugo M., Bernasconi D., Meozzi M. et al. The use of Flutamide in the management of hirsutism. J. Endocrinol. Invest. – 1994. – № 17 (3). – P. 195-199.
  22. Moghetti P. Spironolactone, flutamide and finasteride for the treatment of hirsutism. Gynaecology Forum. – 2001. – № 6 (3). – P. 15-18.
  23. Moghetti P. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. Best Practice & Research Clinical Endocrinol & Metabol. – 2006. – Vol. 20. – №2. – P. 221-234.
  24. Murat Inal M. et al. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus Diane 35 in the treatment of idiopathic hirsutism: a randomized controlled study. Fertil Steril. – 2005. – Vol.84. – №6. – P. 1693-1697.
  25. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. – 2004. – № 81. – P. 19-25.
  26. The evaluation and treatment of androgen excess. The Practice Committee of ASRM. Fertility and sterility. – 2006. – Vol.86. – Suppl.4, S 241-247.
  27. Van der Spuy et al. Cyproterone acetate for hirsutism (Review). Cochrane Collaboration 2003. – Issue4, 2003.
  28. Venturoli S., Bagnoli A. A comparison of antiandrogens currently in use for the treatment of hirsutism. Gynaecology Forum. – 2001. – № 6 (3). – P. 19-22.