

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»
НАВЧАЛЬНО – НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ №2

Затверджено:
на засіданні кафедри
акушерства і гінекології №2
протокол № 10. від 10 січня 2017 року
Завідувач кафедри
д.м.н., проф. _____ В.К. Ліхачов

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ
З ЛІКАРЯМИ КУРСАНТАМИ ЦИКЛУ ТЕМАТИЧНОГО
УДОСКОНАЛЕННЯ
«Амбулаторна акушерсько-гінекологічна допомога»**

Навчальна дисципліна	Акушерство та гінекологія
Тема:	«Синдром склерокістозних яєчників» (код курсу 7.2.5)
Курс	ТУ «Амбулаторна акушерсько-гінекологічна допомога»
Спеціальність	Акушерство і гінекологія

Кількість навчальних годин: 2 години

I. Мета заняття

Діагностика і лікування СПКЯ є важливою проблемою сучасної медицини. Поширеність даного синдрому, варіює від 4 до 8%, що ставить СПКЯ в ряд найбільш поширених ендокринопатій серед жінок. Порядку 105 мільйонів жінок у світі у віці 15-49 років страждають СПКЯ. Синдром є найчастішою причиною ановуляторного безпліддя. Близько 50-60% пацієнтів з СПКЯ мають виражену інсулінрезистентність і гіперінсулінемію. Дані метаболічні порушення пов'язані з підвищеним ризиком виникнення цукрового діабету II типу, атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, цереброваскулярної патології, а також підвищеної смертності від серцево-судинних захворювань. Для жінок, які страждають СПКЯ також характерні акушерські ускладнення, що включають гестаційний діабет, невиношування вагітності, гестоз і прееклампсію. Тільки в США витрати на діагностику і лікування СПКЯ і пов'язаних з ним ускладнень становлять близько 4,36 мільярда доларів на рік.

II. Об'єм повторної інформації

1. Анатомія та фізіологія жіночої статеві системи
2. Нейроендокринна регуляція менструально-овуляторного циклу.
3. Непліддя, класифікація.
4. Методи діагностики в гінекології.

III. Об'єм нової інформації

1. Визначення СПКЯ.
2. Клінічні критерії постановки діагнозу СПКЯ.
3. Основні симптоми СПКЯ.
4. Діагностичні критерії СПКЯ.
5. Диференційна діагностика СПКЯ.
6. Лікування СПКЯ поза плануванням вагітності.
7. Лікування СПКЯ при плануванні вагітності.

IV. План проведення заняття

№ п/п	ЗМІСТ ЗАНЯТТЯ	Тривалість, хвилин
1.	Вступне слово викладача про мету заняття.	5
2.	Усне опитування курсантів згідно теми по учбовим питанням.	45
3.	Опанування практичних навичок.	90
4.	Розв'язування ситуаційних задач.	20
5.	Оцінка знань і навичок інтернів по темі заняття.	15
6.	Підсумок заняття.	5

V. Умови для проведення заняття

1. Учбова кімната.
2. Гінекологічне відділення.
3. Жіноча консультація.

Методичні і ілюстративні матеріали

1. Методична розробка до практичного заняття.
2. Національний консенсус щодо ведення вагітних з гіперандрогенією (2016 р.)
3. Добірка ситуаційних задач.

VI. Перелік практичних навичок курсантів та ступінь опанування ними

№ п/п	Назва практичних навичок	Ступінь засвоєння		
		ознай	опан.	овол.
1.	Зібрати анамнез, провести загальне та спеціальне гінекологічне обстеження		+	
2.	Призначити додаткові методи обстеження жінкам з СПКЯ		+	
3.	Проаналізувати результати додаткових обстежень		+	
4.	Призначити лікування виходячи з планів жінки щодо вагітності		+	
5.	Контроль ефективності лікування СПКЯ		+	

VII. МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ОПАНУВАННЯ ПРАКТИЧНИМИ НАВИЧКАМИ

Перевірка базових знань за темою (опитування, тестовий контроль).

Самоконтроль лікаря-курсанта.

Вирішення ситуаційних задач.

Комп'ютерний контроль.

Питання

1. Яке визначення СПКЯ ?
2. Класифікація СПКЯ.
3. Які основні симптоми СПКЯ?
4. Які діагностичні критерії СПКЯ?
5. З якими захворюваннями проводити диференційну діагностику СПКЯ ?
6. Яке лікування потрібно призначити жінці з СПКЯ, яка не планує вагітність ?
7. Яке лікування призначити жінці, яка планує вагітність та має синдром СПКЯ ?

Завдання для самостійної роботи по темі заняття

1. Зібрати анамнез, провести загальне та спеціальне гінекологічне обстеження.
2. На підставі отриманих даних та аналізу результатів лабораторного або іншого обстеження встановити попередній діагноз.
3. Призначити додаткові методи обстеження.
4. Проаналізувати результати додаткових обстежень.
5. Призначити лікування виходячи з планів жінки щодо вагітності

Тестові завдання

1. Жінка 46 років скаржиться на тривалі, рясні менструації протягом 2 років. Страждає гіперто- нічною хворобою, ожирінням II ступеня. При гістологічному дослідженні зскрібку ендометрію виявлені численні залози великих розмірів, їх кістозні утворення. Яка патогенетична ланка цього стану?

A. Гіперпролактинемія

B. Ароматизація андростендіолу в естрон

C. Зниження рівня глюкокортистероїдів

D. Гіперандрогенія

E. Підвищення секреції адренкортикотропного гормону

2. Хвора 20 років звернулася зі скаргами на аменорею, гірсутизм, ожиріння з переважним розподілом жирової тканини на обличчі, шиї, верхній частині тулуба. На обличчі - аспе vulgaris, на шкірі - розтяжки. АТ-170/100 мм рт.ст. Психічний розвиток та інтелект не порушени. Гінекологічний статус: волосистість на зовнішніх статевих органах помірена, гостра гіпоплазія піхви та матки. Який діагноз найбільш верогідний?

A. Синдром Штейна-Левенталя

B. Синдром Шерешевського-Тернера

C. Синдром Шихана

D. Синдром Пехранца-Бабинського-Фреліха

Е. Синдром Іценка-Кушинга

3. Жінка 25 років, заміжня 4 роки, скаржиться на безпліддя, затримку місячних та їх малу кількість. При обстеженні виявлено: зріст 165 см, маса тіла 80 кг. Відмічається зростання волосся на обличчі та стегнах. При бімануальному обстеженні з обох боків виявлені збільшені, щільної консистенції яєчники розміром 5-6 см. Такі ж дані підтвержені при УЗД. Який діагноз найбільш верогідний?

А. Андробластома яєчників;

В. Синдром склерокістозних яєчників (Штейна – Левенталя);

С. Передменструальний синдром;

Д. Хронічний двубічний аднексит;

Е. Адреногенітальний синдром

4. Хвора 20 років скаржиться на хворобливі менструації та загальне нездужання. Під час менструації утрачає працездатність. В дитинстві хворіла на кір, застудні захворювання. Менструації регулярні (4-5 днів через 28 днів). Пологів та абортів не було. Зовнішні статеві органи розвинуті правильно. В дзеркалах шийка матки чиста, конічної форми, виділення – білі. При бімануальному дослідженні тіло матки нормальних розмірів, відхилено до крижі, безболісне. Придатки матки з обох боків не пальпуються. Який діагноз найбільш верогідний?

А. Передменструальний синдром;

В. Альгодисменорея.

С. Запалення придатків матки;

Д. Синдром Шихана;

Е. Міома матки.

5. Хвора 16 років звернулася до лікаря зі скаргами на відсутність місячних. Дівчина низького зросту (140см), кремезної статури, з короткою шиєю. Вторинні статеві признаки відсутні, нерозвинуті молочні залози, мізерне оволосіння на лобку та в підпахвових западинах. При гінекологічному обстеженні великі та малі статеві губи, піхва, матка нерозвинуті. Статевий хроматин негативний. На УЗД різка гіпоплазія матки та яєчників. При лабораторних методах обстеження відмічається значне збільшення вмісту гонадотропних гормонів в сечі за рахунок ФСГ. Поставьте діагноз?

А. Синдром Шеришевського-Тернера.

В. Пухлина гіпофіза.

С. Синдром Штейна- Левенталя.

Д. Аномалії розвитку статевих органів.

Е. Маткова форма аменореї.

6. Жінка 27 років скаржиться на нерегулярні місячні з затримками до 2-3 місяців, надлишкову вагу, гірсутизм. Замужем 5 років. Вагітностей не було. При піхвовому дослідженні матка декілька менше норми, з обох сторін визначаються щільні, рухомі яєчники до 4-5 см в діаметрі. Про яку патологію можна думати в даному випадку?

А. Туберкульоз придатків матки

В. Гіпоменструальний синдром

С. Двусторонні кісти яєчників

Д. Хронічний двусторонній сальпінгіт

Е. Синдром склерокістозних яєчників

7. Хвора 52 років звернулася до гінеколога зі скаргами на припливи жару до 10 раз на добу, болі в області серця, транзиторне підвищення АТ до 150/90 мм.рт.ст. Постменопауза 2,5 роки. При гінекологічному дослідженні: зовнішні статеві органи та піхва в стані вікової інволюції, матка зменшена в розмірі, придатки не пальпуються.

Який діагноз?

А. Передменструальний синдром

В. Синдром Шихана.

С. Клімактеричний синдром.

Д. Посткастраційний синдром.

Е. Синдром Іценка-Кушинга

8. Хвора 30 років звернулася до лікаря зі скаргами на відсутність місячних в продовж 2-х років після других пологів. Пологи ускладнились масивною кровотечею, гемотрансфузією. У післяпологовому періоді відмічається випадіння волосся, втрату маси тіла. Менструації з 13-ти років, регулярні по 3-4 дні через 28 днів. Статеве життя з 18 років. Пологів 2, абортів 3. Гінекологічних захворювань не було. Хвора зниженого харчування. Зовнішні статеві органи гіпопластичні, шийка матки циліндричної форми. Тіло матки маленьке, безболісне, придатки не пальпуються. Який попередній діагноз?

А. Маточна вагітність.

В. Первинна аменорея.

С. Гіпофізарна аменорея (синдром Шихана).

Д. Синдром Штейна-Левенталя.

Е. Пухлина гіпофіза (хвороба Іценка-Кушинга).

Ситуаційні задачі:

Задача №1. Хвора 23 років скаржиться на порушення менструального циклу у вигляді аменореї, яке виникло через 3 роки після пологів. З'явилося виражене оволосіння по чоловічому типу та продовжується незначне виділення молока з молочних залоз.

Попередній діагноз. Складіть план додаткового обстеження хворої. План лікування.

Задача №2. Хвора 18 років звернулася зі скаргами на відсутність менструації (аменорея) та виділення молока з молочних залоз, оволосіння по чоловічому типу та ожиріння. З анамнезу відомо, що менструації встановились в 14 років, були регулярними – по 3-4 /28днів, помірними. Наявність вагітності заперечує.

Попередній діагноз. Складіть план додаткового обстеження хворої. План лікування.

Задача №3. Хвора 38 років скаржиться на «приливи», відчуття жару, головний біль, серцебиття, запаморочення та непритомність. Головний біль постійний, більше в потиличній ділянці. з'явилася артеріальна гіпертензія. Турбує швидка втомлюваність, дратівливість, погіршення пам'яті. Рік тому проведено операцію екстирпації матки з додатками з приводу гнійного метроендометриту та піосальпінксу на тлі ВМК.

Попередній діагноз. Складіть план додаткового обстеження хворої. План лікування.

Задача №4. Хвора 28 років скаржиться на дратівливість, плаксивість, депресію, неадекватну реакцію та агресивність, головний біль, нудоту, блювоту, артеріальну гіпертензію, напади серцебиття, набряки молочних залоз, свербіння шкіри. Виразність скарг зростає з наближенням менструації, після настання якої вказані скарги зникають.

Попередній діагноз. Складіть план додаткового обстеження хворої. План лікування. З якими захворюваннями слід проводити диференціальну діагностику?

Задача №5. Хвора 48 років звернулася до лікаря зі скаргами на «приливи» жару до голови, пітливість, серцебиття, запаморочення та непритомність, затерпання в кінцівках, артеріальну гіпертензію, дратівливість, безсоння, невмотивовані страхи. Менструації стали рідкими, мізерними, відмічає свербіж вульви.

Попередній діагноз. Складіть план додаткового обстеження хворої. План лікування. З якими захворюваннями слід проводити диференціальну діагностику?

VIII. Методичні матеріали до практичного заняття

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

Етіологія та патогенез

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

Причинами виникнення ГА станів можуть бути:

-збільшення синтезу андрогенів у яєчниках та/або наднирниках;

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

ГА може сформуватися при гіпоталамічному синдромі пубертатного та постпубертатного періодів, вродженій дисфункції кори наднирників, гіпотиреозі, гіперпролактинемії, ожирінні, стресі, анорексії, пухлинах гіпофізу (акромегалія, хвороба Кушинга) (вторинна ГА). Існує також ідіопатична ГА, яка проявляється периферичними клінічними симптомами за відсутності порушень функції наднирників, розладів овуляції і полікістозних змін яєчників. Ідіопатична форма ГА може бути пов'язана з надлишковою активністю ферменту 5 α -редуктази, який сприяє перетворенню тестостерону на дигідротестостерон у волосяних фолікулах, і найчастіше проявляється гірсутизмом різного ступеня на тлі нормального овуляторного менструального циклу (МЦ). Також причиною ідіопатичної ГА може бути висока щільність андрогенових рецепторів у волосяних фолікулах за нормального рівня тестостерону (частіше є причиною акне). В структурі захворюваності переважає ГА з дерматопатіями, яка характеризується підвищеною чутливістю сально-волосяних фолікулів до нормальних рівнів андрогенів. Рідше зустрічається секреторна ГА, за якої визначаються підвищені рівні андрогенів у крові.

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

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

Гірсутизм

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

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

Акне (лат. *acne vulgaris*) – це хронічне захворювання апарату сальних залоз, що маніфестує переважно в пубертатному віці і характеризується гіперпродукцією шкірного сала, порушенням процесів фолікулярної кератинізації, колонізацією *Propionibacterium acnes* та запаленням. Акне найчастіше зустрічається в дівчат (14–17 років) та жінок молодого віку (18–29 років). Частота акне в цих вікових групах досягає 60–75%. Близько 10% жінок страждають на персистуючу форму акне навіть у віці 50–60 років. Акне відносять до мультифакторних розладів, серед яких, на думку більшості авторів, важливу патогенетичну роль відіграють кілька механізмів: гіперпродукція шкірного сала з гіперплазією сальних залоз; гіперкератинізація вивідних протоків сальних залоз; колонізація *Propionibacterium acnes* у сально-волосяному фолікулі. Крім того, згідно з даними досліджень, важливу роль в процесі розвитку акне також можуть відігравати нейроендокринні порушення, генетичні і зовнішні фактори (лікарські засоби, паління), стрес та резистентність пропіонових бактерій до антибіотиків. Поява або загострення акне пов'язані з надмірною секрецією шкірного сала (себума) і закупоркою волосяного фолікула епітелієм, що відлущується. Розмноження пропіонових бактерій, гідроліз тригліцеридів себума під дією бактеріальної ліпази до гліцерину і вільних жирних кислот сприяють виникненню запалення фолікула.

Розрізняють такі стадії розвитку акне: незапальне ураження: закритий комедон, відкритий комедон; запальне ураження: папула, пустула, кіста, вузол; постакне: рубці.

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

Андрогенна алопеція

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

Вірилізація

Більш високі рівні андрогенів призводять до вірилізації, що характеризується кліторомегалією, огрубінням голосу, вираженим гірсутизмом, збільшенням м'язової маси, гіпотрофією молочних залоз, аменореєю. Симптоми вірилізації найчастіше виникають на фоні ГА пухлинного генезу, при вірильній формі адреногенітального синдрому, стромальному текоматозі, синдромі HAIR-AN (який включає гіперандрогенію (HA), інсулінорезистентність (IR) та чорний акантоз (AN)) [14, 15]. Розвиток вірильного синдрому слід підозрювати також при швидкому прогресуванні проявів ГА з олігоменореєю або аменореєю.

Порушення МЦ

ГА призводить до порушень функціонального стану репродуктивної системи жінки: приблизно в 50–70% випадків ГА діагностуються порушення МЦ, у 60–74% випадків – ендокринне безпліддя і в 21–32% – невиношування вагітності, що пов'язані з порушенням секреції та метаболізму андрогенів. Клінічні прояви менструальної дисфункції включають оліго-/аменорею, аномальні маткові кровотечі, передменструальний синдром, дисменорею. Форма порушень менструальної функції варіює від спорадичних епізодів олігоовуляції та ановуляції до аменореї. Зазвичай у жінок із порушенням овуляції на фоні ГА спостерігається нормальне або запізніле менархе, яке супроводжується нерегулярними менструаціями і епізодами аменореї. В значній кількості пацієнок із ГА зберігаються регулярні менструації (з інтервалом близько 4 тижнів), але виявляється порушення овуляції: пролонгована фолікулярна фаза, недостатність лютеїнової фази, ановуляція.

Синдром полікістозних яєчників

ГА може проявлятися СПКЯ, який є дуже поширеним ендокринним порушенням серед жінок репродуктивного віку.

Згідно з даними різних авторів [17–19], СПКЯ у загальній популяції спостерігається в 6–15% жінок. Серед жінок із СПКЯ гірсутизм зустрічається в 72% випадків, акне – в 15%, безпліддя – в 33%, порушення овуляції – у 65–85%.

Зазвичай СПКЯ виявляється вже в ранньому репродуктивному періоді, його клінічні прояви вкрай варіабельні та можуть включати: порушення МЦ на тлі оліго-/ановуляції; безпліддя; полікістозні яєчники за даними УЗД; дерматопатії (акне, гірсутизм, зменшення росту волосся на голові в області «скальпа»); метаболічні порушення: ожиріння, інсулінорезистентність (IP) і, як наслідок, метаболічний синдром.

Більшість провідних наукових гінекологічних товариств рекомендує дотримуватися Роттердамських критеріїв для діагностики СПКЯ. Робочою групою експертів Національного інституту здоров'я США (National Institute of Health, NIH), яка базувалася на методології даних доказової медицини (NIH Evidence-based Methodology Workshop), було рекомендовано виділяти 4 фенотипи СПКЯ (клінічні варіанти), що включають такі прояви: фенотип А (класичний): гіперандрогенія + ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД); фенотип В (неповний класичний): гіперандрогенія + ановуляція; фенотип С (овуляторний): гіперандрогенія + полікістозні яєчники (за даними УЗД); фенотип D (неандрогенний): ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД).

Згідно з критеріями, запропонованими NIH у 2012 році, діагноз СПКЯ вважають повним лише тоді, коли вказаний його клінічний варіант, який лежить в основі вибору

індивідуального лікування пацієнтки. Такий розподіл СПКЯ за фенотипом може допомогти лікарю оцінити рівень ризиків і профіль можливих супутніх порушень. Так, ГА частіше корелює з метаболічними порушеннями, тоді як порушення МЦ і полікістозні яєчники за даними УЗД – з безпліддям. ГА зустрічається в 65–75% пацієток із СПКЯ та має місце в 3-х із 4-х фенотипів. ГА пов'язана з надмірною гландулярною (в яєчниках і наднирниках) і екстрагандулярною (в т.ч. у шкірі) продукцією андрогенів. Крім того, ключову роль у патогенезі синдрому відіграє ІР. ГА та ІР – дві ключові ланки патогенезу цього захворювання – утворюють патологічне «замкнене коло»: високий рівень андрогенів сприяє формуванню абдомінального ожиріння та ІР; ІР призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, що в свою чергу сприяє утворенню андрогенів в яєчниках і корі наднирників; гіперінсулінемія пригнічує утворення в печінці ГЗСС, що сприяє підвищенню в плазмі вільних фракцій андрогенів (особливо тестостерону). Окрім вищезазначених проявів, у жінок із ГА частіше діагностується гіперплазія ендометрія (внаслідок гіперестрогенії на фоні ановуляторних циклів) та посилення ароматазного шляху метаболізму андрогенів. Гормональний дисбаланс частіше призводить до змін в молочних залозах, зокрема мастопатії.

Психоемоційні розлади

Акне, гірсутизм та інші клінічні прояви ГА можуть мати руйнівний психосоціальний ефект у молодих дівчат і жінок репродуктивного віку. Андрогени діють на центральну нервову систему, регулюючи не тільки нейроендокринну функцію, але і поведінкові та емоційні процеси. Відповідно, в цьому випадку в пацієток можна спостерігати ряд емоційних розладів: депресію від легкого до середнього ступеня тяжкості, емоційну лабільність, підвищений рівень тривожності та агресії. Кожна друга пацієнтка з вираженими вугровими висипаннями страждає на психоемоційні розлади, у 38% хворих можна виявити клінічно значущі ознаки депресії, а кожна п'ята жінка висловлює суїцидальні думки. Крім цього, ГА сама по собі здатна безпосередньо впливати на емоційно-поведінкові процеси, провокуючи депресії (в 4 рази частіше, ніж в популяції), емоційну лабільність, тривожність і агресивність (в 7 разів частіше, ніж в популяції), які супроводжуються соціальною дезадаптацією.

Гіперандрогенія у підлітків

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

Акушерські аспекти СПКЯ

Жінки з СПКЯ являють собою групу ризику щодо розвитку несприятливих результатів вагітності. Ризик ускладненого перебігу вагітності є вищим у жінок із класичним фенотипом СПКЯ. Передгравідарна підготовка жінок із СПКЯ повинна включати відмову від паління, модифікацію способу життя та прийом фолієвої кислоти. Жінки з СПКЯ повинні ретельно обстежуватись під час вагітності у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку гестаційного діабету, гестаційної гіпертензії, преєклампсії, передчасних пологів і пов'язаних із цим ускладнень, зокрема збільшенням захворюваності новонароджених. Небажаним наслідком ГА під час вагітності можуть бути поведінкові та нейроендокринні прояви порушень статевої диференціації мозку в потомства жіночої статі.

ДІАГНОСТИКА

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

Анамнез

З метою визначення напрямку діагностичного пошуку необхідно зібрати детальний анамнез для з'ясування на ступних обставин: вік менархе, характер МЦ (частота, тривалість, менструальна крововтрата та ознаки дисменореї), репродуктивний анамнез; вік початку і

прогресування акне, гірсутизму, себореї, алопеції, прийом будь-яких медикаментів (якщо проводилася терапія), сімейний анамнез (наявність у родичів гірсутизму, акне, ендокринного безпліддя, цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинних захворювань, дисліпідемії, ожиріння, раннього (до 35 років) облісіння у чоловіків-родичів).

Фізикальний огляд

Необхідно оцінити: антропометричні показники (зріст, вага, індекс маси тіла (ІМТ) (табл. 1), об'єм талії і стегон); вираженість і розподіл гірсутизму за модифікованою шкалою Феррімана-Галлвея (Ferriman-Gallwey); акне, алопеції; наявність чорного акантозу. Слід провести гінекологічне обстеження, звертаючи увагу на будову зовнішніх статевих органів і наявність об'ємних утворень яєчників, а також пальпацію молочних залоз (опитати наявність галактореї, якщо є).

ІМТ розраховують за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2$ (кг/м²). Згідно з визначенням ВООЗ, надлишкову масу тіла діагно-стують при ІМТ від 25,0 до 29,99 кг/м², ожиріння – при перевищенні вказаної межі.

Вираженість і розподіл гірсутизму визначають за мо-дифікованою шкалою Феррімана-Галлвея, при цьому про-водиться оцінка росту волосся на 9 андроген-чутливих ділянках тіла жінки, кожна з яких оцінюється за бальною шкалою [34]. У жінок європейської раси загальна сума біль-ше 8 балів є індикатором гірсутизму і підвищеного рівня андрогенів. Критерії оцінки ступеня тяжкості гірсутизму:

легкий (до 15 балів);

помірний (16–25 балів);

тяжкий (більше 25 балів).

Перед оцінкою гірсутизму рекомендовано протягом щонайменше 4-х тижнів не здійснювати епіляцію чи видаляти волосся за допомогою воску, а також упродовж не менше 5 днів уникати гоління волосся. Для оцінки тяжкості перебігу акне найбільш прийнятним визнано поєднаний підхід, відповідно до якого визначається характер і розповсюдженість елементів акне та підраховується їхня кількість. Цей підхід лежить в основі адаптованої класифікації ступенів тяжкості акне і обумовлює подальшу терапевтичну тактику.

Лабораторна діагностика

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

Авторитетні наукові спільноти – Товариство з гіперандрогенії та СПКЯ (Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society, AE-PCOS Society) і Ендокринологічне товариство (Endocrine Society) пропонують визначати рівень вільного тестостерону, який дозволяє оцінити надлишок андрогенів на фоні нормальних значень загального тестостерону, наприклад, у разі пригнічення в печінці продукції глобуліну, що зв'язує статеві стероїди. Однак в Україні визначення концентрації вільного тестостерону в діагностичних лабораторіях переважно проводиться методом імуноферментного аналізу, який, на відміну від методу рідинної хроматографії – мас-спектрометрії, не є достатньо ефективним, що суттєво обмежує використання цього показника для діагностики ГА. До найбільш інформативних показників у діагностиці ГА, згідно з рекомендаціями Європейського товариства ендокринологів (European Endocrine Society, ESS), належать індекс вільного тестостерону та андростендіон. Вільний і загальний тестостерон мають відносно низьку чутливість, а висока чутливість андростендіону (попередника тестостерону) була нещодавно показана з використанням хроматографії-мас-спектрометрії.

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

Відповідно до рекомендацій Американського дерматологічного товариства (American Society of Dermatology) від 2016 р., рутинна оцінка рівня гормонів (наприклад, андрогенів) для більшості пацієнток з акне не є обов'язковою, оскільки будь-які зміни в яєчниках і гормональні порушення в них зазвичай відсутні. Однак лабораторну оцінку рівнів гормонів

обов'язково слід проводити в пацієнок з акне, які мають інші прояви ГА, зокрема порушення МЦ та гірсутизм.

У рекомендаціях ESS зазначено, що співвідношення лютеїнізуючий гормон (ЛГ)/фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) не є діагностичним критерієм СПКЯ. Високі циркулюючі рівні ЛГ і співвідношення ЛГ/ФСГ більше за 2,5 визначаються приблизно у 70% жінок із СПКЯ, проте співвідношення менше за 2 не є критерієм виключення даної патології.

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

Диференційна діагностика

Диференційна діагностика ГА з метою виключення інших захворювань перш за все передбачає виключення захворювань щитоподібної залози, гіперпролактинемії і неklasичної форми вродженої дисфункції кори наднирників. Критерієм діагностики гіпотиреозу є підвищення рівня тиреотропного гормону вище за його референтні значення та зниження концентрації вільної фракції тироксину. Діагностика гіперпролактинемії базується на визначенні рівня та молекулярних форм пролактину сироватки крові.

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

Підвищений рівень дегідроепіандростерону сульфату в крові вказує на гіперпродукцію андрогенів наднирниками. Якщо концентрація підвищена в багато разів – необхідно виключити пухлинну природу ГА. За умови виявлення дегідроепіандростерону сульфату на межі референтних значень рекомендовано проведення стимуляційної проби з дексаметазоном. Дексаметазонова проба в залежності від дози може бути: малою дексаметазоною пробою; великою дексаметазоною пробою. Мала дексаметазонова проба Мала дексаметазонова проба дозволяє відрізнити екзогенний гіперкортицизм від ендогенного. До екзогенного гіперкортицизму відносять: надмірне надходження препаратів глюкокортикоїдів при різних захворюваннях, підвищення рівня кортизолу при ожирінні, алкоголізмі, цукровому діабеті, дієнцефальному синдромі, хронічному гепатиті і цирозі печінки, вагітності. Таке підвищення кортизолу в крові (крім надлишкового надходження препаратів) називають ще функціональним гіперкортицизмом. Рівень кортизолу знижується при усуненні причини.

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

Класичний варіант.

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

Скорочений варіант.

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

Інтерпретація результатів.

Інтерпретація результатів однакова для обох варіантів. У нормі і при функціональному гіперкортицизмі відбувається зниження рівня кортизолу більш ніж у 2 рази. В цьому випадку проба вважається позитивною. При ендогенному гіперкортицизмі проба буде негативною, оскільки є осередки автономної секреції гормонів, на які дексаметазон у цій дозі не діє.

Велика дексаметазонова проба

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

Класичний варіант.

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

Скорочений варіант.

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

Інтерпретація результатів.

Інтерпретація проби однакова в обох випадках. При прийомі великої дози дексаметазону при хворобі Іценко-Кушинга відбувається зниження рівня вільного кортизолу на 50% і більше від вихідного. Проба вважається позитивною. При надниркових формах Іценко-Кушинга, а також при ектопічному АКТГ-синдромі зниження не відбувається, і проба залишається негативною.

За наявності гірсутного синдрому за умов нормальних значень вищезазначених показників з метою оцінки активності 5 α -редуктази можливо визначення концентрації дигідротестостерону. Перед проведенням оцінки рівня гормонів жінкам, які застосовують комбіновані оральні контрацептиви (КОК), потрібно відмінити прийом препарату щонайменше на 1 цикл.

Оцінка вуглеводного обміну

Пацієнткам із СПКЯ необхідно визначати вміст глюкози в крові натщесерце. Потім як скринінговий тест на IP і цукровий діабет 2-го типу призначають двогодинний пероральний глюкозотолерантний тест (із 75 г сухої глюкози). Якщо такої можливості немає, визначають концентрацію глікозильованого гемоглобіну. У пацієнок із СПКЯ тест слід повторювати не менше ніж раз на 1–2 роки. Непряму оцінку IP на практиці виконують за допомогою індексу НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), однак його результативність залежить від методики визначення концентрації інсуліну.

Порушення МЦ: тривалість циклу менше за 24 дні або більше за 38 днів. Згадані порушення на фоні оліго-/ановуляції зустрічаються у 75–85% пацієнок із СПКЯ. При збереженому МЦ необхідно визначити концентрацію прогестерону в сироватці крові на 20–24 день циклу, і в разі його зниження нижче за 3–4 нг/мл МЦ вважається ановуляторним. Про наявність хронічного порушення овуляції свідчить відсутність овуляції щонайменше в 2-х МЦ із 3-х поспіль.

Діагностичні критерії СПКЯ

Діагноз СПКЯ прийнято ставити за критеріями, визначеними Міжнародним консенсусом Європейського товариства з репродукції людини і ембріології та Американського товариства репродуктивної медицини (European Society of Human Reproduction and Embryology & American Society for Reproductive Medicine) (Роттердам, 2003 р.). СПКЯ діагностується, коли в пацієнтки наявні хоча б 2 критерії з 3-х перерахованих нижче при виключенні інших причин, які можуть давати схожу клінічну картину (врожена дисфункція кори наднирників, андроген-продукуючі пухлини, синдром Кушинга): надлишкова активність або секреція андрогенів (клінічні та/або біохімічні ознаки ГА); оліго-/ановуляція; полікістозні яєчники за даними УЗД органів малого тазу.

Підвищені рівні андрогенів визначаються близько у 60-80% випадків ГА. Дослідження рівня андрогенів є допоміжним методом для встановлення діагнозу і в жодному разі не повинно використовуватися як основний критерій або заміна клінічної діагностики СПКЯ. Необхідно також враховувати інші прояви СПКЯ, включаючи ІР та ожиріння. Згідно з рекомендаціями Міжнародного консенсусу з діагностики та лікування СПКЯ 2003 р., скринінг метаболічних факторів ризику проводиться в жінок із ІМТ більше за 27 кг/м²: ліпідограма, пероральний тест толерантності до глюкози. У підлітків СПКЯ слід діагностувати на підставі клінічних і біохімічних ознак ГА (після диференційної діагностики) впоєднанні з хронічною олігоменореєю. Наявності ановуляторних циклів і структурних змін яєчників недостатньо для встановлення діагнозу в молодих дівчат, оскільки ці симптоми можуть бути фізіологічними. З метою диференційної діагностики в усіх пацієток із підозрою на СПКЯ слід провести дослідження концентрації тиреотропного гормону, пролактину і 17-ОН-прогестерону. Гіперпролактинемія нерідко може клінічно проявлятися дерматопатією і аменореєю. Захворювання щитовидної залози можуть бути причиною порушень МЦ.

Інструментальні обстеження

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

З огляду на значну кількість хибно-позитивних результатів даного дослідження встановлені жорсткі критерії діагнозу СПКЯ: візуалізація не менше 12 фолікулів діаметром 2–9 мм хоча б в одному яєчнику та/або обсяг хоча б одного яєчника більше за 10 см³ за відсутності домінантного фолікула діаметром понад 10 мм. Для жінок, які приймають КОК, зазначені критерії недостовірні, тому що при вживанні протизаплідних таблеток зменшується кількість фолікулів та об'єм яєчників. УЗД для оцінки морфології яєчників слід проводити в ранній фолікулярній фазі. Крім того, УЗД дозволяє дослідити стан і товщину ендометрія для виключення гіперпластичних процесів і раку ендометрія на фоні гіперестрогенії, а також для визначення показань до гістероскопії та біопсії ендометрія.

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

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

ЛІКУВАННЯ

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

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

Терапія пацієток з оліго-/ановуляцією залежить від поставлених цілей. У разі бажання пацієнтки завагітніти може бути показана індукція овуляції, на фоні якої лікування гірсутизму й акне не проводиться. Якщо на момент обстеження в жінки немає репродуктивних планів, то для лікування пацієток із порушеннями менструальної функції та/або шкірними проявами ГА рекомендована системна монотерапія з використанням КОК, в деяких випадках у комбінації з топічним лікуванням акне і себореї та косметичними методами лікування гірсутизму.

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

Перевага надається комбінаціям, що містять прогестин із наступними характеристиками: позбавлений парціального андрогенного ефекту (такий прогестин не зменшує позитивного впливу естрогенового компонента на рівень ГЗСС, ліпідний спектр крові та не чинить стимулюючого впливу на андрогенові рецептори); характеризується антиандрогенною дією (блокує андрогенові рецептори шляхом конкурентного зв'язування, знижує активність 5 α -редуктази, сприяє підвищенню рівня ГЗСС і позитивно впливає на ліпідний спектр крові).

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

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

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

Супресія гонадотропінів (ЛГ і ФСГ) при застосуванні естроген-гестагенних комбінацій призводить до зниження продукції оваріальних андрогенів. Естрогеновий компонент сприяє підвищенню синтезу ГЗСС в печінці, внаслідок чого знижується концентрація вільного тестостерону. Своєчасний початок лікування сприяє попередженню прогресування симптоматики ГА, включаючи полікістозні зміни в яєчниках. Здійснюючи протективний вплив на ендометрій, прогестагенний компонент естроген-гестагенної комбінації профілактує розвиток гіперпластичних процесів та раку ендометрія на фоні абсолютної чи відносної гіперестрогенії. Крім того, протягом прийому комбінацій із прогестином-антиандрогеном відбувається нормалізація гормонального фону, що може позитивно впливати на функціональний стан інших органів і систем (наднирників, печінки та ін.) до моменту зачаття.

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

сімейного анамнезу з метою виключення спадкової тромбофілії.

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

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

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

ІХ. Основна література для опрацювання

1. Лихачов В.К. Гормональная диагностика в практике акушера-гинеколога :Руководство для врачей. –Киев, 2012._154 с.
2. Національний консенсус щодо ведення пацієнток з гіперандрогенією (2016 р.)
3. Наказ МОЗ України від 15.12.2003 № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»
4. Наказ МОЗ України від 29.12.2003 № 620 «Про організацію надання акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні»
5. Гинекологическая диагностика и лечение // Под. общ. ред. Л.А.Суслопарова. - М.: 2006.
6. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МИА, 2005.– 632с.
7. *Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А.* Репродуктивная эндокринология.– Донецк: Лира, 2008.– 416с.
8. Гормонодиагностическая патология репродуктивной системы. Руководство для врачей./С.В.Зяблицев,Е.А.Бочерова/.-Донецк;Каштан,2009.
9. Лихачов В.К. Практическая гинекология с неотложными состояниями: Руководство для врачей.-М.: Медицинское информационное агентство, 2013.-840 с.