

Синдром поликистозных яичников — взрослая болезнь в детском возрасте: как диагностировать и лечить?

И. Л. Никитина, Ю. Л. Скородок

Согласно определению, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — это хроническая болезнь с наследственной предрасположенностью, полиэндокринными расстройствами и исходом в ановуляцию и бесплодие у взрослых женщин. Несмотря на значительные достижения последних десятилетий, причины и механизмы данного расстройства продолжают оставаться не окончательно ясными и, следовательно, составлять предмет научного и клинического интереса [1, 2]. Особый интерес приобретают вопросы ранней диагностики и предикации СПКЯ в детском и подростковом возрасте. Актуальность проблемы подтверждает значительное увеличение количества публикаций, посвященных диагностике и лечению СПКЯ у подростков, а также высокий индекс цитирований по данной тематике. Так, анализ баз данных Web of Science, ThomsonReuters (2017 г.) показал шестидесятикратный рост публикационной активности и тысячекратный — цитируемости по теме «СПКЯ у подростков» за последние 20 лет [3]. Результаты многолетней исследовательской и аналитической работы были опубликованы в 2017 г. в форме международных рекомендаций по диагностике и лечению СПКЯ в подростковом возрасте, а также раздела по подросткам в пересмотре 2018 г. международных рекомендаций по СПКЯ у взрослых [3, 4].

Патофизиологической основой СПКЯ является овариальная гиперандрогения (ГА), наблюдаемая у 60–80% пациентов. Генез ГА гетерогенен. Он включает: наследственную предрасположенность, в результате которой активируются эндогенные механизмы активации стероидогенеза в тека-клетках овариальной ткани, эпигенетические факторы, сопутствующие метаболические расстройства, включающие гиперинсулинизм (ГИ) и инсулинорезистентность (ИР), а также нарушения нейроэндокринной регуляции пубертатной реактивации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [3]. Так, исследования последних лет выявили ряд генетических детерминант, ассоциированных с ГА. Было доказано, что избыточная секреция андрогенов тека-клетками овариальной ткани у женщин с СПКЯ связана с повышением экспрессии генов ферментов стероидогенеза (P450c17, P450scc) [5]. Генетические исследования методом GWAS (Genome-wide association), направленные на изучение специфического локуса DENND1A, обнаружили повышенную экспрессию одного из вариантов DENND1AV2 в тека-клетках при СПКЯ, в то время как в отсутствие патологии этот вариант был супрессирован. Сверхэкспрессия варианта V2 была связана с активацией альтернативного пути синтеза андрогенов в яичниках [6, 7]. Более того, исследования последних лет показали изменения экспрессии генов, регулирующих центральные механизмы гонадной оси. В результате снижения чувствительности рецепторов к кисспептинам Kiss1R в аркуатном ядре гипоталамуса изменялась экспрессия гена кисспептина KISS1 и находящихся с ним в коэкспрессии нейрокина В и диноρφина, известных как система KNDy, являющаяся центральным регулятором активации/инактивации импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРг) гипоталамуса и связанной с ней секреции гонадотропных гормонов. Так, при СПКЯ установлена более активная стимуляция кисспептином секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), при этом секреция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) оказалась сниженной, что оказывало влияние на снижение скорости ароматизации андрогенов в эстрогены в овариальной ткани и, следовательно, являлось одним из механизмов поддержания ГА [8, 9]. При СПКЯ было выявлено повышение уровня 11-гидроксиандростендиона, который конвертируется в потенциальный андроген 11-кетотестостерон. У женщин с данной патологией определяется повышение уровня 11-оксигенированных андрогенов (11-кетоандростендиона, 11-гидрокситестостерона, 11-кетостерона) [10]. Важную роль в патогенезе СПКЯ играет метаболический синдром, обуславливающий включение механизмов ГИ и ИР. Инсулин также, как и инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), оказывают ЛГ-подобное влияние на стероидогенез. Кроме того, инсулин способен напрямую стимулировать экспрессию овариальных ферментов P450c17 и P450scc, повышая тем самым продукцию андрогенов. Представляет интерес «ткань-специфическое» снижение чувствительности к инсулину, проявляющееся резистентностью инсулинзависимых тканей (мышцы, жировая ткань, печень) и сохранением высокой чувствительности к этому гормону стероид-зависимых тканей, что объясняет значимые андрогенстимулирующие эффекты инсулина. В свою очередь, ГА, ассоциированная со снижением уровня протективного адипоцитокина адипонектина, еще больше усугубляет ГИ и ИР. Вследствие активации вышеописанных механизмов включаются пострецепторные эффекты ГИ — повышение уровня провоспалительных цитокинов, свободных жирных кислот других метаболитов с атерогенным и воспалительным действием [3, 11]. В дополнение к описанным механизмам, исследования последних лет показали значительную роль в стимуляции овариальной ГА при СПКЯ эпигенетических механизмов. Это гипометилирование ДНК ряда генов (EPHX1, PPARG1, LHCGR и др.), циркуляция мРНК, вовлеченных в метаболизм глюкозы и развитие овариальных фолликулов [12, 13]. Таким образом, при СПКЯ целый ряд патологических механизмов лежит в основе синдрома ГА, играющего ключевую роль в последующих функциональных нарушениях со стороны овариальной ткани (рис. 1). Известно, что в процессе физиологического развития и созревания яичников примордиальные фолликулы рекрутируются в растущий пул (составляющий основу овариального резерва фертильности) и впоследствии устанавливается постоянный баланс между растущими и доминантными фолликулами. При СПКЯ нарушается баланс между количеством андрогенов, антимюллера гормона (АМГ), ЛГ и ФСГ, в результате чего, несмотря на относительно быстрый и ранний рост фолликулов, не происходит селекции «доминантного» фолликула. Это ведет

к хронической ановуляции. Данный процесс получил название «фолликулярного ареста», что морфологически проявляется мультифолликулярной структурой яичника [3, 14]. Основным следствием СПКЯ являются нарушение фертильности и высокий риск бесплодия, поэтому ранняя диагностика, предпочтительно в детском и подростковом возрасте, и максимальная протекция нарушений очень важны. Согласно Роттердамским критериям пересмотра 2018 г., у взрослых женщин диагноз СПКЯ правомочен при наличии двух критериев из трех возможных: 1) клинические и биохимические симптомы гиперандрогенемии; 2) нарушения менструального цикла (НМЦ) — олигоменорея, ановуляция, первичное бесплодие; 3) ультразвуковые симптомы — объем яичников более 10 мл с фолликулами более 18 в поле зрения в отсутствие доминантного фолликула и желтого тела [4].



Рис. 1. Патофизиология синдрома поликистозных яичников [3]

Важным с точки зрения клинической практики является вопрос, возможно ли экстраполировать данные критерии СПКЯ на популяцию девочек-подростков? Известно, что физиологический пубертат сопровождается значительными изменениями количества, суточного ритма, соотношения ряда гормонов (рис. 2). Так, на фоне пубертатной реактивации гонадной оси увеличивается частота и сила импульсной секреции ГнРГ, что ведет к росту уровня гонадотропинов и половых стероидов. Наряду с этим повышается уровень и многих других гормонов — соматотропного (СТГ), тиреотропного (ТТГ), адренокортикотропного (АКТГ), кортизола, пролактина, инсулина, ИФР-1, лептина и др. Для подростков характерны физиологическая пубертатная ИР и ГИ, могут развиваться физиологический гиперкортизолизм и ГА, носящие в большинстве случаев временный, обратимый характер. Таким образом, у части подростков наблюдаются симптомы ГА, а ановуляторный менструальный цикл может сохраняться до 5–6 лет после менархе. Так, по данным D. Apter (1998) и M. Hickey и соавт. (2011), ановуляторные циклы на первом году после менархе имели 85%, на третьем году — 59%, через 6 лет — 25% девушек [15, 16]. Известно, что для полноценного созревания функциональной активности репродуктивной системы необходимо сочетание ряда внешних и внутренних факторов, включающих достаточную йодную обеспеченность, достижение должной упитанности, защиту от воздействия ряда экзогенных эндокринных дизрапторов, способных извне повлиять на функциональную зрелость и состоятельность репродуктивных органов [17–20]. Избыток веса, ГИ, ведущая к ИР, у подростков могут иметь как временный характер, так и являться факторами риска сахарного диабета 2 типа [21].



Рис. 2. Физиологические изменения гормональной секреции в детском и подростковом возрасте

Следует отметить, что генетически детерминированная гиперсекреция андрогенов, характерная для СПКЯ, программируется внутриутробно, а клинически проявляется в пубертатном возрасте, под влиянием возрастающей секреции ЛГ и инсулина. С другой стороны, физиологические изменения в этом возрасте могут также характеризоваться преходящей ГА и ИР. Трудность диагностики СПКЯ заключается в необходимости дифференцировать физиологические, т. е. транзиторные, изменения гормональной секреции в пубертате с дебютом СПКЯ.

Как было отмечено выше, ключевым звеном патогенеза СПКЯ является синдром ГА. Если клинические проявления ГА носят выраженный, быстро прогрессирующий или «галопирующий» характер и заключаются в ускорении темпов роста и дифференцировки скелета, выраженном гирсутизме, барифонии и др., следует заподозрить ГА опухолевого генеза. При «мягкой» медленно прогрессирующей ГА следует исключить неклассическую форму врожденной гиперплазии коры надпочечников (НК ВГКН), затем — гиперпролактинемию, гиперкортизолизм и лишь потом обсудить вероятность дебюта СПКЯ [3] (рис. 3).



Подобно взрослым, признаки ГА у подростков делят на клинические и биохимические. К клиническим признакам относят:

1. Гирсутизм — рост стержневых терминальных волос в андрогензависимых зонах. Степень гирсутизма принято оценивать по шкале Ferriman–Gallwey, которая, однако, была рекомендована авторами к применению с возраста 15 лет [22]. При оценке следует учитывать этнические и расовые генетические особенности и отличать от гипертрихоза. Гирсутизм в раннем периоде после менархе может свидетельствовать о ГА, но выраженность его не коррелирует с уровнем эндогенных андрогенов [23, 24].
2. Преждевременное изолированное пубархе (лобковое оволосение у девочек в возрасте моложе 8 лет) может быть ранним признаком СПКЯ при исключении других причин ГА.
3. Акне — типично для подросткового возраста, у большинства не является поводом для гормонального обследования, однако тяжелые формы, особенно фармакорезистентные, в сочетании с НМЦ, могут потребовать определения уровня андрогенов крови [25].
4. Алоpecia — редко встречается у подростков, и место этого симптома в структуре ГА изучено недостаточно. Так, ни акне, ни алоpecia в отдельности не могут рассматриваться в качестве диагностических критериев СПКЯ [26].
5. НМЦ. Типичным для СПКЯ считают появление НМЦ через 2 и более года от менархе, однако следует подчеркнуть, что у части подростков циклы могут быть ановуляторными в течение 5–6 лет без исхода в СПКЯ [27].

Биохимическое подтверждение ГА важно у подростков для уточнения диагноза СПКЯ. Рекомендуется определение одновременно общего и свободного тестостерона (Т), при этом наиболее информативным считается повышение свободного Т. Методологически значимо использование наиболее чувствительных методов определения Т (высокожидкостная хроматография и tandemная масс-спектрометрия), в отсутствие которых возможно применение метода радиоиммунного анализа [3]. Следует отметить, что в настоящее время нет общепринятого дискриминационного значения Т, которое могло бы считаться критерием СПКЯ. Имеются лишь отдельные наработки. Так, итальянские авторы (Gambrieri и соавт., 2013 г.) на основании результатов когортного исследования предложили в качестве диагностического уровень Т выше 42 нг/дл (1,45 нмоль/л) [28]. Сегодня исследуется роль потенциальных протеомных маркеров СПКЯ, роль которых продолжает уточняться. К ним относят sCD40L — трансмембранный гликопротеин, регулирующий клетки воспаления [29], HSp90B1 — стресс-индуцируемый белок шаперон, с предполагаемой его ролью в активации овариальной гранулезы [30]. АМГ, коррелирующий у взрослых женщин с количеством антральных фолликулов и обычно повышенный при СПКЯ, не может быть использован в диагностике данной патологии у подростков в связи с отсутствием подобных ассоциаций [31]. Подобное заключение сделано также в отношении диагностической значимости соотношения тестостерон/дигидротестостерон (Т/ДГТ), связанного с фенотипом СПКЯ у взрослых. У подростков подобной ассоциации не выявлено [32].

Для диагностики СПКЯ у взрослых женщин, как было упомянуто выше, важное значение имеет морфологическая визуализация яичников с помощью УЗИ. Учитывая особенности созревания репродуктивной системы в подростковом возрасте, вероятность у некоторых девушек длительной персистенции ановуляторных циклов,

физиологическую подростковую ИР и ГА, ультразвуковые изменения яичников, типичные для СПКЯ взрослых, могут быть основанием для ошибочной диагностики патологии в подростковом возрасте в 30–40% случаев [33].

Таким образом, к диагностическим критериям СПКЯ у подростков могут быть отнесены следующие:

1. Синдром ГА, подтвержденный клинически (прогрессирующий гирсутизм) и биохимически (повышение общего и свободного Т, определенного валидным методом).
2. НМЦ спустя 2 и более года после менархе (олигоменорея, вторичная аменорея), а также первичная аменорея через 3 и более года после телархе [3, 4].

ИР, ГИ, ожирение, повышение АМГ, соотношение Т/ДГТ, другие протеомные маркеры СПКЯ не могут рассматриваться в качестве диагностических критериев заболевания у подростков.

Морфологические критерии СПКЯ у взрослых (увеличение объема яичников более 10 мл, наличие мелких фолликулов более 18 в срезе в отсутствие доминантного фолликула и желтого тела) у подростков не могут быть рассмотрены в качестве диагностических, если только они не сочетаются с симптомами ГА и/или НМЦ [3]. Критерии диагностики СПКЯ у подростков, в соответствии с международным консенсусом 2017 г., представлены в таблице.

Диагностические критерии, рекомендованные для диагноза СПКЯ у подростков [3]			Таблица
Обязательные критерии	Дополнительные критерии	Не рекомендуемые критерии	Комментарии
1. Нерегулярный менструальный цикл/ олигоменорея	1. Морфологические изменения яичников, типичные для СПКЯ (ультразвуковые критерии)	Ожирение Гиперинсулинизм Инсулинорезистентность	Симптомы через 2 и более года после старта менархе
2. Подтвержденная гиперандрогения: А. Клинически (прогрессирующий гирсутизм) Б. Биохимически (повышение уровня общего и свободного тестостерона)	2. Тяжелое, фармакорезистентное течение акне	Биомаркеры (АМГ, отношение Т/ДГТ) Черный акантоз	Исключение других причин (ВГКН, синдром Кушинга и др.)

Лечение СПКЯ у подростков также имеет особенности, обусловленные риском гипердиагностики заболевания в подростковом возрасте, высокой частотой возрастных изменений в пубертате, носящих преходящий характер и не требующих специальной медикаментозной коррекции. Именно поэтому Европейское агентство по контролю за оборотом лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) и Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) не одобряют медикаментозной терапии СПКЯ в подростковом возрасте. Потенциальной целью терапии СПКЯ является максимально возможное сохранение способности к репродукции. Международный Консенсус по диагностике и лечению СПКЯ у подростков (2017) предлагает следующую терапевтическую тактику. Базисная терапия является терапией первой линии и направлена на модификацию образа жизни — низкокалорийная диета, оптимальная физическая активность. При исходно нормальном весе физическая активность способна снизить риски метаболического синдрома. Локальная терапия включает косметические процедуры, такие как эпиляция. Фотоэпиляция — процедура первой линии в лечении гирсутизма при СПКЯ, тогда как лазерная эпиляция рекомендуется при росте волос на лице. Также может быть использован крем, содержащий эфлорнитина гидрохлорид, замедляющий рост волос. Рекомендован с 16 лет для проведения фотоэпиляции (при резистентности к лазеротерапии) или в качестве самостоятельного средства при наличии противопоказаний к фотоэпиляции. Не рекомендуется использовать финастерид для местной терапии гирсутизма у подростков [3].

Что касается дополнительной медикаментозной терапии, то у подростков могут быть использованы сенситайзеры инсулина, а также медикаменты с антиандрогенным действием. Метформин рекомендован в дозе 850 мг/день для снижения ИР и веса у девушек с ожирением; также отмечено его позитивное влияние на овуляцию и снижение уровня тестостерона у девушек без ожирения с ИР [34, 35]. Среди препаратов с антиандрогенным действием могут быть рассмотрены блокаторы андрогеновых рецепторов (спиронолактон, флутамид), прогестины 3-й генерации, ципротерона ацетат, ингибитор 5 альфа редуктазы финастерид. Следует отметить, что данные сравнительного анализа этих препаратов у подростков с СПКЯ очень ограничены в связи с недостаточным опытом их использования. Наиболее часто применялся спиронолактон в дозах 25–250 мг/сутки. Флутамид не зарегистрирован в ряде стран и опасен в связи с риском гепатотоксичности в дозах выше 250 мг/сутки. Антиандрогены редуцируют гирсутизм и нормализуют менструальный цикл значительно лучше, чем монотерапия метформином. Эффективность терапии повышает комбинация метформина с препаратами антиандрогенного действия [36]. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), включающие этинилэстрадиол и прогестин с антиандрогенным действием, являются первой линией терапии СПКЯ у взрослых женщин. Действие их направлено на повышение уровня стероид-связывающего глобулина, снижение уровня ЛГ в ответ на эстроген, снижение индекса свободного андрогена, супрессию пролиферации эндометрия и восстановление регулярных циклических кровотечений. Позитивным является также действие на редукцию гирсутизма и акне. Однако применение у подростков ограничено в связи с недостаточно изученным профилем безопасности, при том что несколько исследований показали негативное влияние КОК на метаболический профиль (нарастание ИР, гликемии натощак, увеличение общего холестерина и его атерогенных фракций) [37, 38]. Именно поэтому КОК в у подростков с СПКЯ не могут быть широко рекомендованы. КОК применяют в особых случаях, включающих необходимость надежной контрацепции [3].

Подводя общий итог, следует подчеркнуть, что диагностика и лечение СПКЯ в подростковом возрасте существенно отличаются от таковых у взрослых женщин. Физиологические изменения в пубертате могут маскироваться под дебют этой хронической патологии и претерпевать полное обратное развитие по окончании данного возрастного периода. Напротив, генетически детерминированные изменения истинного СПКЯ, как правило, манифестируют именно в возрасте старта пубертата, ассоциированного с повышением уровня ЛГ у подростка. Диагностически значимыми симптомами СПКЯ у подростков являются клиничко-биохимические симптомы ГА (гирсутизм) в сочетании с нарушениями менструального цикла/ановуляцией через 2 и более года после старта менархе. При этом типичные для взрослых морфологические изменения овариальной ткани не имеют самостоятельного диагностического значения у подростка. Факт вероятности физиологически длительного периода ановуляции у ряда подростков заставляет более осторожно относиться как к установлению диагноза, так и к выбору терапии, первой линией которой является модификация образа жизни, снижение веса и предупреждение метаболических расстройств. Недостаточная доказательная база в отношении профиля безопасности ряда медикаментов ограничивает рекомендации к их использованию в группе девушек-подростков с СПКЯ. Требуется продолжение исследований и длительное проспективное наблюдение для получения ответа на вопросы, сохраняющиеся в отношении оказания помощи при СПКЯ с дебютом в возрасте пубертата.

Литература

1. Azziz R., Dumesic D. A., Goodarzi M. O. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? // *J Fertile Steril.* 2011; 95 (5): 1544–1548. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.032.
2. Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J. S., Legro R. S., Lizneva D., Natterson-Horowitz B., Teede H. J., Yildiz B. O. Polycystic ovary syndrome // *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16057. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57.
3. Ibanez L., Oberfield Sh. E., Witchel S. F., Auchus R. J., Chang R. J., Codner E. et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence // *Horm Res Paediatr.* 2017; 8896: 371–395. DOI: 10.1159/000479371.
4. Teede H. J., Misso M. L., Costello M. F., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome // *Clin Endocrinol.* 2018; 89 (3): 251–268. DOI: org/10.1111/cen13795.
5. Marti N., Galvan J. A., Pandey A. V., Trippel M., Tapia C., Muller M. et al. genes and proteins of the alternative steroid back-door pathway for dihydrotestosterone synthesis are expressed in the human ovary and seem enhanced in the polycystic ovary syndrome // *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 441: 116–123. DOI: 10.1016/j.mce.2016.07.029.
6. McAllister J. M., Modi B., Miller B. A., Biegler J., Bruggeman R., Legro R. S., Strauss J. F. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111 (15): E1519–E1527. DOI: 10.1073/pnas.1400574111.
7. Tee M. K., Speek M., Legeza B., Modi B., Teves M. E., McAllister J. M., Strauss J. F., Miller W. L. Alternative splicing of DENND1A, a PCOS candidate gene, generates variant 2 // *Mol Cell Endocrinol.* 2016; 434: 25–35. DOI: 10.1016/j.mce.2016.06.011.
8. Hayes M. G., Urbanek M., Ehrmann D. A., Armstrong L. L., Lee J. Y. et al. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations // *Nat Commun.* 2015; 18: 7502. DOI: 10.1038/ncomms8502.
9. Day F. R., Hinds D. A., Tung J. Y., Stolk L., Styrkarsdottir U., Saxena R., Bjornnes A. et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome // *Nat Commun.* 2015; 6: 8464. DOI: 10.1038/ncomms9464.
10. O'Reilly M. W., Kempegowda P., Jenkinson C., Taylor A. E., Quanson J. L., Storbeck K. H., Arlt W. 11-oxygenated C19 steroids are the predominant androgens in polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102 (3): 840–848. DOI: 10.1210/jc.2016–3285.
11. Geffner M. E., Golde D. W. Selective insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states // *Diabetes Care.* 1988; 11 (6): 500–505. DOI: 10.2337/diacare.11.6.500.
12. Wu H. L., Heneidi S., Chuang T. Y., Diaond M. P., Layman L. C., Azziz R., Chen Y. H. The expression of the miR-25/93/106b family of micro- RNAs in the adipose tissue of women with polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (12): E2754–E2761. DOI: 10.1210/jc.2013–4435.
13. Song J., Luo S., Li S. W. miRNA-592 is downregulated and may target LHCGR in polycystic ovary syndrome patients // *Reprod Biol.* 2015; 15 (4): 229–237. DOI: 10.1016/j.repbio.2015.10.005.
14. Pediatric and adolescent gynecology: evidence-based clinical practice/ed. Sultan C., 2nd, revised and extended edition. Endocr Dev. Basel, Karger, 2012, Vol. 22, p. 181–193.
15. Apter D. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescents with a PCOS-like condition: consequences for adult reproduction // *Trends Endocrinol Metab.* 1998; 9: 58–61. DOI: 10.1016/S1043–2760(98)00020–4.
16. Hickey M., Doherty D. A., Atkinson H., Sloboda D. M., Franks S., Norman R. J., Hart R. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis // *Hum Reprod.* 2011; 26: 1469–1477.
17. Никитина И. Л. Йоддефицитные заболевания у детей Забайкалья. Автореф. дисс. к. м.н. Томск, 2000.
18. Никитина И. Л. Особенности йоддефицитных заболеваний у детей Забайкальского региона. Автореф. дис. ... д-ра мед наук. М.: 2002; 48 с.
19. Щербак В. А., Ильина Н. Н., Гаймоленко И. Н., Тихоненко О. А., Емельянова О. Н., Никитина И. Л. и др. Детские

- болезни. Учебник для врачей-педиатров первичного звена здравоохранения. Чита: Читинская государственная медицинская академия, 2008.
20. Никитина И. Л., Тодиева А. М., Каронова Т. Л., Гринева Е. Н. К вопросу о метаболических нарушениях у детей со сниженным уровнем витамина D и ожирением // *Лечащий Врач*. 2014; 3: 10–14.
 21. Sinha R., Fisch G., Teague B., Tamborlane W. V., Banyas B., Allen K. et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity // *N Engl J Med*. 2002; 346 (11): 802–810. DOI: 10.1056/NEJMoa012578.
 22. Ferriman D., Gallwey J. D. Clinical assessment of body hair growth in women // *J Clin Endocrinol Metab*. 1961; 21: 1440–1447.
 23. Engmann L., Jin S., Sun F., Legro R. S., Polotsky A. J., Hansen K. R. et al Reproductive Medicine Network: Racial and ethnic differences in the polycystic ovary syndrome (PCOS) metabolic phenotype // *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216 (5): 493.e1–e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.003.
 24. Y?ld?z B. O., Bolour S., Woods K., Moore A., Azziz R. Visually scoring hirsutism // *Hum Reprod Update*. 2010; 16 (1): 51–64. DOI: 10.1093/humupd/dmp024.
 25. Chen W. C., Zouboulis C. C. Hormones and the pilosebaceous unit // *Dermatoendocrinol*. 2009; 1 (2): 81–86.
 26. Merino P. M., Codner E., Cassorla F. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence // *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011; 55 (8): 590–598.
 27. Witchel S. F., Oberfield S., Rosenfield R. L., Codner E., Bonny A., Ibanez L. et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence // *Horm Res Paediatr*. 2015; 83: 376–389. DOI: 10.1159/000375530.
 28. Gambineri A., Fanelli F., Prontera O., Repaci A., Di Dalmazi G., Zanolini L. et al. Prevalence of hyperandrogenic states in late adolescent and young women: epidemiological survey on Italian high-school students // *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (4): 1641–1650.
 29. Saray S., Almawi W. Y. Levels of CD40L and other inflammatory biomarkers in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome // *Am J Reprod Immunol*. 2016; 76: 285–291.
 30. Li Li, Zhang J., Deng Q., Li J., Li Z., Xiao Y. et al. Proteomic profiling for identification of novel biomarkers differentially expressed in human ovaries from polycystic ovary syndrome patients // *PLoS One*. 2016; 11: e0164538.
 31. Lie Fong S., Visser J. A., Welt C. K., de Rijke Y. B., Eijkemans M. J., Broekmans F. J. et al. Serum anti-mullerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (12): 4650–4655. DOI: 10.1210/jc.2012–1440.
 32. Munzker J., Hofer D., Trummer C., Ulbing M., Harger A., Pieber T. et al. Testosterone to dihydrotestosterone ratio as a new biomarker for an adverse metabolic phenotype in the polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (2): 653–660. DOI: 10.1210/jc.2014–2523.
 33. Villarroel C., Merino P. M., Lopez P., Eyzaguirre F. C., Van Velzen A., Iniguez G., Codner E. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Mullerian hormone // *Hum Reprod*. 2011; 26: 2861–2868.
 34. Hierro F., Marcos M. V., de Zegher F. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism // *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (12): 5702–5705. DOI: 10.1097/00006254-200305000-00017.
 35. Ibanez L., Valls C., Ferrer A., Marcos M. V., Rodriguez-Hierro F., de Zegher F. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism // *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (8): 3595–3598. doi.org/10.1210/jcem.86.8.7756.
 36. Ganie M. A., Khurana M. L., Eunice M., Gupta N., Gulati M., Dwivedi S. N., Ammini A. C. Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: an open-labeled study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (6): 2756–2762. DOI: 10.1210/jc.2003–031780.
 37. Mastorakos G., Koliopoulos C., Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives // *Fertil Steril*. 2002; 77: 919–927.
 38. Mastorakos G., Koliopoulos C., Deligeoroglou E., Diamanti-Kandarakis E., Creatsas G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril*. 2006; 85: 420–427

И. Л. Никитина*¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. Л. Скородок**, кандидат медицинских наук

* **ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург**

** **ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург**

¹ Контактная информация: nikitina0901@gmail.com

Синдром поликистозных яичников – взрослая болезнь в детском возрасте: как диагностировать и лечить?/ И. Л. Никитина, Ю. Л. Скородок

Для цитирования: *Лечащий врач* № 3/2019; Номера страниц в выпуске: 39-43

Теги: девочки, подростковый возраст, метаболические расстройства, препараты антиандрогенного действия.

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права
защищены.