

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.4.001>
УДК 618.11-006.2-02-07-08-053.6



Можейко Л.Ф.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Этиопатогенез, диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников в подростковом возрасте

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 31.08.2023

Принята: 11.09.2023

Контакты: lfmozheiko@gmail.com

Резюме

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – распространенная эндокринная патология, встречающаяся у 5–10% молодых женщин. При этом у 10% нерожавших женщин выявляют овуляторную дисфункцию, повышенное содержание андрогенов, метаболические нарушения, инсулинорезистентность, которые впоследствии способствуют развитию сахарного диабета 2-го типа, ожирения, кардиологической патологии. Среди причин бесплодного брака СПКЯ находится на 5-м месте, составляя 20–22%. Актуальность проблемы СПКЯ заключается не только в высокой степени распространенности этой патологии, но и в ее социальной значимости, что обусловлено частым сочетанием нарушений менструальной функции, метаболических расстройств с проявлениями гиперандрогении (гирсутизм, себорея, акне), ановуляторного бесплодия, которые нередко становятся причиной нарушений психологического статуса и качества жизни.

Несмотря на значительные достижения последних десятилетий, единой концепции этиопатогенеза СПКЯ не существует, а вопросы диагностики и лечения этой патологии продолжают оставаться дискуссионными. В подростковом возрасте СПКЯ является диагнозом исключения, поскольку может быть верифицирован после исключения других заболеваний со сходной клинической симптоматикой.

В статье представлены основные диагностические критерии синдрома поликистозных яичников у подростков, современные подходы к тактике ведения и лечения таких пациентов.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, подростки, гиперандрогения, ановуляция, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия

Mozejko L.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Etiopatogenesis, Diagnostics and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescents

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 31.08.2023

Accepted: 11.09.2023

Contacts: lfmozheiko@gmail.com

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine pathology that occurs in 5–10% of young women. At the same time, ovulatory dysfunction, increased levels of androgens, metabolic disorders, insulin resistance, which subsequently contribute to the development of type 2 diabetes mellitus, obesity, and cardiac pathology, are detected in 10% of nulliparous women. Among the causes of infertile marriage, PCOS is in 5th place, accounting for 20–22%.

The relevance of the problem of PCOS lies not only in the high degree of prevalence of this pathology, but also in its social significance, which is due to the frequent combination of menstrual dysfunction, metabolic disorders with manifestations of hyperandrogenism (hirsutism, seborrhea, acne), anovulatory infertility, which often cause psychological status disorders and quality of life.

Despite the significant achievements of recent decades, there is no single concept of the etiopathogenesis of PCOS, and the issues of diagnosis and treatment of this pathology continue to be debatable. In adolescence, PCOS is a diagnosis of exclusion, as it can be verified after the exclusion of other diseases with similar clinical symptoms.

The article presents the main diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in adolescents, modern approaches to the management and treatment of such patients.

Keywords: polycystic ovary syndrome, adolescents, hyperandrogenism, anovulation, insulin resistance, hyperinsulinemia

Согласно данным Европейского и Американского обществ репродуктивной медицины (ESHRE/ASRM), синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это состояние хронической ановуляции, которое сопровождается нарушениями менструальной и репродуктивной функции, овариальной гиперандрогенией, метаболическими расстройствами.

В исследованиях Y.Y. Joo et al., основанных на анализе показателей полигенного риска, выявлены общие биологические пути СПКЯ и ожирения [6]. M.J. Cox et al. [7] на экспериментальной модели СПКЯ у мышей доказали, что головной мозг и жировая ткань в первую очередь ответственны за развитие андроген-индуцированной репродуктивной дисфункции при СПКЯ. B. Jobira et al. [8] установили, что неблагоприятные изменения микробиома кишечника наблюдаются у подростков при СПКЯ, независимо от наличия или отсутствия у них ожирения. Метаанализ, проведенный

J. Guo (2021), выявил взаимосвязь между микробиомом желудочно-кишечного тракта и метаболическими нарушениями, такими как ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2) и СПКЯ [9]. У этих пациенток впервые было обнаружено увеличение бактерий, продуцирующих γ -аминомасляную кислоту, включая *Parabacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis* и *Escherichia coli*, что положительно коррелировало с уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке и соотношением ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Вероятно, дисбактериоз кишечника при СПКЯ обусловлен нейроэндокринными изменениями. R.V. Paris et al. (2020) доказали, что изменения в диетическом балансе макроэлементов улучшают репродуктивную функцию на экспериментальной модели СПКЯ у мышей, не влияя, однако, на метаболические параметры [10]. В исследовании M. Besenek et al. [11] указано, что гиперандрогения может влиять не только на биохимические параметры, но и на психологический статус пациенток. L. Tian et al. [12] выявили мутации генов андрогеновых рецепторов при СПКЯ. Доказано, что ожирение, повышенный уровень тестостерона, сниженный уровень глобулина, связывающего половые стероиды, могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 [13, 14]. Более того, СПКЯ может увеличить риск развития как гинекологических, так и соматических злокачественных новообразований [13].

Патофизиологической основой СПКЯ является овариальная гиперандрогения, которая возникает вследствие нарушения нейроэндокринной регуляции пубертатной реактивации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Нарушение гипоталамусом цирхоральной секреции и амплитуды секреции гонадотропного релизинг-гормона (Гн-РГ) ведет к гонадотропной дисфункции – гиперсекреции лютеинизирующего гормона при относительно низком уровне фолликулостимулирующего гормона, что в свою очередь становится причиной стимуляции и гиперплазии клеток тека-ткани и стромы яичников и, следовательно, приводит к усилению базальной продукции тестостерона клетками овариальной теки. Ввиду сниженной активности ФСГ-стимулированной ароматазы в клетках гранулезы происходит нарушение ароматизации избытка образующегося тестостерона в эстрадиол, что обуславливает стойкую гиперандрогению, являясь причиной вирилизации. При этом снижается чувствительность гипоталамо-гипофизарной оси к эффектам эстрадиола и прогестерона, что формирует порочный круг нейроэндокринной регуляции.

Важнейшим фактором, способствующим развитию нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, является наследственная предрасположенность, в результате которой активируются эндогенные механизмы стероидогенеза в тека-клетках овариальной ткани. Генетическую природу СПКЯ подтверждают результаты изучения семейного анамнеза (риск повышается на 30–50%) [15]. Закономерности наследования этого заболевания окончательно не изучены, однако, с учетом клинико-лабораторной неоднородности, вероятно, имеет место полигенный или многофакторный тип наследования. Определены генетические детерминанты (P450c17, P450scc), ассоциированные с риском СПКЯ, которые модулируют секрецию и действие гонадотропинов, отвечая за регуляцию овариального стероидогенеза [16]. Генетический фактор выявляется в 70% случаев СПКЯ. Доказана роль генов, predisposing к СПКЯ: FBN3, DENND1A, LHCGR, THADA, C9orf3, FSHR, HMGA2, INSR, RAB5B, SUMO1P1, TOX3, YAP1, ERBB4, FSHB, GATA4, KRR1 и RAD50 [17].

В последние годы активно изучается роль фетального программирования и эпигенетических нарушений в развитии СПКЯ, гипометилирование ДНК ряда генов (EPHX1, PPARG1, LHCGR и др.), циркуляция мРНК, вовлеченных в метаболизм глюкозы и развитие овариальных фолликулов [18–20].

Генетически детерминированная гиперсекреция андрогенов программируется внутриутробно, однако клинически проявляется в пубертатном возрасте под влиянием возрастающей секреции ЛГ и инсулина.

Развитию первичной гипоталамо-гипофизарной патологии способствуют патология беременности и родов у матери, низкий вес девочки при рождении, перенесенные инфекции и интоксикации в детском и подростковом возрасте, черепно-мозговые травмы.

Факторами, которые приводят к нарушению синтеза Гн-РГ, могут быть различные стрессовые и психоэмоциональные воздействия, в результате которых повышается концентрация эндогенного опиоида β -эндорфина, угнетаются допаминергические влияния и усиливаются серотонинергические, в итоге нарушается нейроэндокринный контроль регуляции секреции Гн-РГ и гонадотропинов [21, 22].

Установлено, что развитию синдрома поликистозных яичников могут способствовать различные факторы окружающей среды, а именно низкий социально-экономический уровень, неправильный образ жизни и вредные привычки (курение, употребление алкоголя, переедание, низкая физическая активность).

Нельзя не отметить особую роль ожирения при СПКЯ. Избыточная масса тела коррелирует с выраженностью гиперандрогенизма и усугубляет имеющуюся инсулинорезистентность (ИР). В адипоцитах жировой ткани под действием ароматаз происходит внегонадный синтез андрогенов и эстрогенов. Имеются убедительные доказательства того, что периферическая резистентность к инсулину, наблюдаемая при СПКЯ, может быть результатом дисфункции адипоцитов. Отмечено, что воспалительные цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6) подавляют перенос глюкозы, опосредованный инсулином, больше в адипоцитах, полученных от пациентов с СПКЯ, чем в адипоцитах здоровых женщин [21, 23].

Помимо основных теорий, результаты ряда исследований свидетельствуют об ассоциации низкого уровня витамина D с развитием СПКЯ. Также прослеживается связь дефицита витамина B_2 (важнейший кофермент, участвующий во многих окислительно-восстановительных реакциях организма) и витамина B_3 (синтезируется в организме из 7-дегидрохолестерина) со стартовыми звеньями патогенеза СПКЯ. Доказано, что витамины B_2 и B_3 обладают гормоноподобным действием и осуществляют ряд биологических функций посредством эндокринного, паракринного и интракринного механизмов [24, 25].

Диагностика СПКЯ в настоящее время основана на выявлении клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной и репродуктивной функции, а также морфологии яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [26]. С 2018 г. согласно рекомендациям ESHRE критериями диагностики поликистозных яичников выступают выявляемое при трансвагинальном УЗИ с частотой 8 МГц число фолликулов в каждом яичнике >20 и/или объем яичников ≥ 10 мл при отсутствии желтого тела, кист или доминирующих фолликулов. Также установлено, что УЗИ не следует использовать для диагностики СПКЯ у пациенток

с гинекологическим возрастом <8 лет после менархе из-за высокой выявляемости мультифолликулярных яичников в этот период [27].

Классическими диагностическими критериями СПКЯ, сформулированными в 1990 г. группой экспертов NIH (National Institutes of Health) США, являлись клинический гиперандрогенизм и/или гиперандрогенемия и хроническая ановуляция. При этом необходимо исключить патологию со схожими клиническими проявлениями: функциональную гипоталамическую аменорею, преждевременную овариальную недостаточность, гиперпролактинемия, заболевания щитовидной железы (гипотиреоз), неклассическую форму врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), гипогонадотропный гипогонадизм, андрогенсекретирующие опухоли, синдром тяжелой инсулинрезистентности и болезнь Иценко – Кушинга.

Вместе с тем известно, что физиологические изменения в пубертатном возрасте могут характеризоваться преходящей гиперандрогенией и инсулинорезистентностью. Так, в период становления репродуктивной системы происходят значительные изменения количества, суточного ритма, соотношения ряда гормонов. В организме подростка увеличивается частота и сила импульсной секреции Гн-РГ, что сопровождается повышением уровня гонадотропинов и половых стероидов. Наряду с этим повышается уровень и многих других гормонов – соматотропного гормона (СТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, пролактина, инсулина, лептина и др.

У подростков ановуляторный менструальный цикл может сохраняться до 5–6 лет после менархе. Так, по данным собственных исследований (2002) и данным других авторов – D. Apter (1998) и M. Hickey и соавт. (2011), ановуляторные циклы на первом году после менархе отмечают 85%, на третьем году – 59%, через 6 лет – 25% девушек [28–30]. Таким образом, сложность диагностики СПКЯ у юных девушек заключается в необходимости дифференцировать физиологические изменения гормональной секреции в пубертате с дебютом СПКЯ.

Международным консенсусом в 2017 г. установлены следующие диагностические критерии СПКЯ для подростков: обязательные – нерегулярный менструальный цикл / олигоменорея и подтвержденная клинически гиперандрогения (прогрессирующий гирсутизм, повышение уровня общего и свободного тестостерона); дополнительные – морфологические изменения яичников и тяжелое фармакорезистентное акне [31].

Ановуляторные симптомы или поликистоз яичников по результатам ультразвукового исследования для постановки диагноза в подростковом возрасте недостаточны, поскольку могут являться нормой на этапе формирования репродуктивной системы [2]. Ультразвуковые изменения яичников, типичные для СПКЯ взрослых, могут быть основанием для ошибочной диагностики патологии в подростковом возрасте. У девушек-подростков, учитывая особенности становления репродуктивной системы в пубертатном возрасте, высока вероятность длительной персистенции ановуляторных циклов, при этом на УЗИ выявляют мультифолликулярные яичники, имеющие сходство с поликистозными. Согласно рекомендациям в Международном руководстве по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018) ультразвуковой метод исследования не должен использоваться для

диагностики СПКЯ у лиц с гинекологическим возрастом <8 лет после менархе из-за высокой встречаемости мультифолликулярных яичников в этом периоде [2, 32].

Для диагностики гиперандрогении нужно исследовать общий и свободный тестостерон, индекс свободных андрогенов или расчетный биодоступный тестостерон [2, 3]. Для более точного определения общего или свободного тестостерона рекомендовано использовать высокоточные методы (жидкостная или газовая хроматография с масс-спектрометрией или с помощью радиоиммунологического анализа с экстракцией органическими растворителями с последующей хроматографией).

Радиометрический метод или иммуоферментный анализ (ИФА) для оценки уровня тестостерона при СПКЯ не рекомендуется ввиду низкой чувствительности.

Ведущим клиническим проявлением гиперандрогении является андрогензависимая дерматопатия: гирсутизм, акне, себорея, реже алопеция. Распространенность гирсутизма при СПКЯ достигает 75%. Однако степень гирсутизма не всегда коррелирует со степенью избытка андрогенов. Выраженный гирсутизм может наблюдаться при незначительном повышении уровня андрогенов в сыворотке крови, а повышение тестостерона не всегда сопровождается гирсутизмом. Это несоответствие между уровнем гормонов и степенью выраженности гирсутизма отражает разную индивидуальную чувствительность ткани-мишени к андрогенам.

Возможными клиническими проявлениями избыточной продукции андрогенов, не являющимися при этом надежными критериями гиперандрогении, являются акне, себорея и алопеции. Данные проявления не рассматриваются в качестве самостоятельных критериев диагностики СПКЯ, но их следует принимать во внимание в случаях выявления овуляторной дисфункции или поликистозной морфологии яичников [3].

Для определения степени тяжести угревых высыпаний (акне) не существует оценочных шкал. В качестве клинического признака гиперандрогении у подростков рассматриваются только выраженные акне. Шкала Людвига предпочтительна для оценки степени выраженности алопеции.

Важным и обязательным критерием СПКЯ наряду с гиперандрогенией являются нарушения менструальной функции в виде олиго- и аменореи.

Критериями диагностики овуляторной дисфункции являются нарушения менструального цикла (НМЦ): первичная аменорея в возрасте 15 лет или через 3 года после телархе; продолжительность цикла менее 21 дня и более 45 дней или продолжительность хотя бы одного цикла более 90 дней (в течение 1–3 лет после менархе); продолжительность цикла менее 21 или более 35 дней, а также количество менструальных циклов менее 8 в году (спустя 3 года после менархе).

При этом у подростков с нерегулярным менструальным циклом диагностические критерии СПКЯ должны обсуждаться индивидуально с учетом диагностических ошибок в этом возрасте, психосоциальных и культурных факторов. Подростков, у которых есть признаки поликистозных яичников, не полностью соответствующие диагностическим критериям, следует включать в группу риска с последующей переоценкой в период репродуктивной зрелости, спустя 8 лет после менархе.

Следует отметить, что НМЦ в среднем встречаются у 75–85% пациенток с СПКЯ, при этом овуляторная дисфункция не является облигатным диагностическим критерием и может возникать даже при регулярных циклах, в этом случае для подтверждения ановуляции следует измерять уровень прогестерона в сыворотке крови (менее 9,5 нмоль/л на 21–25-й дни менструального цикла) во 2-ю фазу цикла, базальную

температуру (монофазный характер) и оценивать результаты УЗИ (отсутствие преовуляторного фолликула) [5, 32].

ИР обнаруживается у 20–25% пациенток с нормальной массой тела и у 30–70% с избыточной массой тела или ожирением. Однако рутинное исследование уровня инсулина в плазме крови при подозрении на СПКЯ или при верифицированном СПКЯ выполнять не рекомендуется. Необходимо использовать методы непрямой оценки ИР с помощью индексов Homeostasis model assessment (НОМА) и Caro. Для диагностики избыточной массы тела или ожирения всем пациентам с подозрением на СПКЯ рекомендуется измерение роста и массы тела с вычислением ИМТ [2, 3, 33]. Повышение ИМТ при СПКЯ встречается значительно чаще, чем в общей популяции, что в 4 раза увеличивает риск развития СД 2-го типа. Установлено, что ожирение при СПКЯ коррелирует с выраженностью гиперандрогенизма и усугубляет имеющуюся ИР. Снижение массы тела на 5–10% в течение 6 месяцев приводит к нормализации менструальной функции и улучшению метаболических показателей.

Учитывая современные подходы к патогенетической терапии СПКЯ, конечной целью лечения таких пациентов является восстановление нарушенной функции яичников. Однако восстановлению овуляторных менструальных циклов должны предшествовать модификация образа жизни, направленная на снижение массы тела и профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета путем рационального сбалансированного питания и адекватной физической нагрузки. Модификация образа жизни считается лечением первой линии, независимо от статуса фертильности [27].

Физическая активность средней интенсивности должна составлять минимум 150 минут в неделю или 75 минут в неделю при занятиях высокой интенсивности, включая упражнения на укрепление мышц в течение 2 дней в неделю. Индивидуальный план ведения пациентки составляется с учетом основных жалоб, анамнеза и других факторов [3].

В качестве фармакологической терапии СПКЯ с нарушениями менструального цикла и клиническими проявлениями гиперандрогении (гирсутизм и акне) рекомендованы комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Эффективность КОК обусловлена подавлением секреции ЛГ, что приводит к снижению продукции овариальных андрогенов. Эстрогенный компонент КОК способствует повышению концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, что в свою очередь снижает уровень свободного тестостерона, гестаген в составе КОК осуществляет конкурентное взаимодействие с 5α -редуктазой на уровне рецепторов к андрогенам. Кроме того, КОК снижают продукцию надпочечниковых андрогенов за счет подавления продукции АКТГ. Результаты сравнительных исследований свидетельствуют о пользе КОК, содержащих гестагены с антиандрогенным действием. В подростковом возрасте необходимо назначать КОК с минимально эффективной дозой этинилэстрадиола (20–30 мкг), гестаген должен быть метаболически нейтральным (Новинет, Димиа, Дронис).

В последние годы активно изучаются возможности фитотерапии при СПКЯ [34, 35], в том числе традиционной китайской медицины [34], а также различных витаминов и биологически активных добавок [35]. Опубликован положительный опыт применения *Vitex agnus-castus* у пациенток с СПКЯ, что позволяет предупредить повышение уровня пролактина. Препараты экстракта плодов прутняка обыкновенного имеют дозозависимую эффективность, т. е. при повышении дозировки эффективность

препарата увеличивается. Наивысший коэффициент отклика на терапию при различных нарушениях менструального цикла был отмечен на дозировке стандартизированного экстракта 20 мг [36]. Применение корицы в виде БАД в исследовании Heshmati J. et al. снижает показатели инсулинорезистентности (НОМА-IR) у женщин с СПКЯ [37].

Хотя доказано, что у женщин с СПКЯ уровень витамина D в сыворотке крови ниже, чем у здоровых женщин, данные об эффективности применения добавок витамина D при СПКЯ противоречивы. V. Ostadmohammadi et al. показали, что совместное назначение витамина D и пробиотика в течение 12 недель способствует улучшению параметров психического здоровья и снижению концентрации андрогенов в сыворотке крови [38].

В литературе последних лет стали накапливаться данные об эффективности инозитолов при СПКЯ [38]. Мио-инозитол является вторичным посредником инсулина, участвует в продукции ФСГ, регулируя процесс овуляции, в основном за счет модуляции метаболизма глюкозы и передачи сигналов ФСГ. Мио-инозитол доказал свою эффективность при СПКЯ, улучшая метаболизм и гормональный фон, восстанавливая спонтанную овуляцию у 70% пациенток с СПКЯ в течение 10,5 недель приема [39]. Также в двух исследованиях Zacche M.M. et al. [40] и Minozzi et al. [41] отмечалось положительное влияние перорального приема мио-инозитола на акне и гирсутизм: 53% женщин полностью избавились от акне через 6 месяцев приема; 33% женщин полностью избавились от гирсутизма, 67% женщин отметили значительное улучшение.

Согласно собственным исследованиям, подросткам при нарушениях менструального цикла и гиперандрогении на фоне избыточной массы тела или ожирения после модификации образа жизни рекомендуется использование лекарственных средств на растительной основе, в состав которых входит стандартизированный экстракт плодов прутняка обыкновенного (*Agnus castus*), и биологически активной добавки с мио-инозитолом в течение 3 месяцев. Префемин, в состав которого входит стандартизированный экстракт плодов прутняка обыкновенного, назначается 1 раз в день, утром в дозе 20 мг, биологически активная добавка с мио-инозитолом – в дозе 1500 мг 2 раза в день (Миофолик). Суточная терапевтически эффективная дозировка мио-инозитола составляет 3-4 грамма. При отсутствии клинического эффекта (нормализации менструального цикла) через 3 месяца назначается низкодозированный монофазный комбинированный гормональный препарат с антиандрогенным действием (Новинет, Димиа, Дронис) в течение 6 месяцев. Эффективность лечения контролируется в течение года с интервалом наблюдения 3 месяца. При регулярном менструальном цикле и отсутствии симптомов гиперандрогении дальнейшая периодичность осмотров – 1 раз в год. В случаях рецидива нарушений менструального цикла необходимо провести дообследование и рассмотреть необходимость повторного курса лечения. Дополнением к лекарственной терапии при гирсутизме является применение косметических методов для удаления волос (фото- и лазерная эпиляция; крем, содержащий эфлорнитина гидрохлорид, замедляющий рост волос). Критерии эффективности терапии СПКЯ: восстановление менструального цикла, уменьшение или исчезновение кожных проявлений гиперандрогенизма, в первую очередь гирсутизма и угревой сыпи, нормализация массы тела, уровней андрогенов и уменьшение объема яичников по данным УЗИ органов малого таза. Оценку

эффективности лечения гирсутизма, а также динамики гормональных показателей и ультразвуковых характеристик рекомендуется проводить не ранее чем через 6 месяцев от начала лечения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПКЯ – это многофакторное генетически детерминированное патологическое состояние, в патогенезе которого играют важную роль нарушения гонадотропной регуляции и менструальной функции, гиперандрогения, инсулинорезистентность, дисфункция жировой ткани и другие.

Диагностические подходы различаются у подростков и женщин репродуктивного возраста. У подростков СПКЯ диагностируется при наличии клинической гиперандрогении (гирсутизм, акне, себорея), повышенной концентрации общего и свободного тестостерона, повышенного ИМТ, нерегулярного менструального цикла, при этом ультразвуковые критерии не всегда информативны.

Лечение СПКЯ в подростковом возрасте следует начинать с модификации образа жизни и питания. Лекарственная терапия первой линии включает препараты, содержащие стандартизированный экстракт плодов прутняка в дозе 20 мг (Префемин), 1 раз/сут в сочетании с мио-инозитолом в дозе 1500 мг 2 раза/сут (Миофолик). При отсутствии эффекта в течение 3 месяцев назначается низкодозированный КОК с метаболически нейтральным гестагеном (Новинет, Димиа, Дронис) в течение 6 месяцев. Диспансерное наблюдение таких пациентов рекомендуется до полной нормализации фертильной функции.

Следует отметить, что дальнейшее изучение этой патологии позволит значительно расширить представления об этиопатогенезе, факторах риска, оптимизировать диагностику для раннего выявления и своевременного лечения как овариальной дисфункции и нарушений становления репродуктивной системы, так и проявлений гиперандрогении, сопутствующих метаболических нарушений и психологических расстройств. Необходимо продолжение научных исследований и проспективное наблюдение для получения ответа на многие вопросы в отношении диагностики и лечения СПКЯ с дебютом в подростковом возрасте. Предлагаются также междисциплинарные исследования для выявления генетических взаимосвязей при СПКЯ для разработки экспериментальных моделей, позволяющих оценить причинные триггеры и механизмы развития этой патологии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kulakov V.I., Savel'eva G.M., Manuhin I.B. *Gynecology. National leadership*. 2009. (in Russian)
2. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L., Piltonen T., Norman R.J.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364–379.
3. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Absatarova Yu.S., Grigoryan O.R., Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Suturina L.V., Filippov O.S., Sherement'eva E.V., Chernuha G.E., Yarmolinskaya M.I. *Polycystic ovary syndrome. Clinical guidelines (treatment protocol)*. М., 2021. (in Russian)
4. Anderson A.D., Solorzano C.M., McCartney C.R. Childhood Obesity and Its Impact on the Development of Adolescent PCOS. *Semin Reprod Med*. 2014;32(3):202–13. doi: 10.1055/s-0034-1371092
5. Mozhejko L.F. Polycystic Ovary Syndrome: Current Approaches to the Problem (Literature Review). *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa*. 2022;12(3). (in Russian)
6. Joo Y.Y., Actkins K., Pacheco J.A. A polygenic and phenotypic risk prediction for polycystic ovary syndrome evaluated by phenome-wide association studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):1918–1936. doi: 10.1210/clinem/dgz326
7. Cox M.J., Edwards M.C., Paris V.R. Androgen action in adipose tissue and the brain are key mediators in the development of PCOS traits in a mouse model. *Endocrinology*. 2020;161(7):bqaa061. doi: 10.1210/endo/bqaa061

8. Jobira B., Frank D.N., Pyle L. Obese adolescents with PCOS have altered biodiversity and relative abundance in gastrointestinal microbiota. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):e2134–e2144. doi: 10.1210/clinem/dgz263
9. Guo J., Shao J., Yang Y. Gut microbiota in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reprod Sci.* 2021. doi: 10.1007/s43032-020-00430-0
10. Paris R.V., Samantha M., Solon-Biet S.M. Defining the impact of dietary macronutrient balance on PCOS traits. *Nat Commun.* 2020;11(1):5262. doi: 10.1038/s41467-020-19003-5
11. Besenek M., Gurlek B. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome affects psychological well-being of adolescents. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(1):137–146. doi: 10.1111/jog.14444
12. Tian L., Zou Y., Tan J. Androgen receptor gene mutations in 258 Han Chinese patients with polycystic ovary syndrome. *Exp Ther Med.* 2021;21(1):31. doi: 10.3892/etm.2020.9463
13. Matevossian K., Carpinello O. Polycystic Ovary Syndrome: Menopause and Malignancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2021;64(1):102–109. doi: 10.1097/GRF.0000000000000560
14. Zhu T., Cui J., Goodarzi M.O. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. *Diabetes.* 2021;70(2):627–637. doi: 10.2337/db20-0800
15. Lerchbaum E., Schwetz V., Giuliani A., Obermayer-Pietsch B. Influence of a positive family history of both type 2 diabetes and PCOS on metabolic and endocrine parameters in a large cohort of PCOS women. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;170:727–739.
16. Marti N., Galvan J.A., Pandey A.V., Trippel M., Tapia C., Muller M. 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
17. Khan M.J., Ullah A., Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl Clin Genet.* 2019;12:249–260. doi: 10.2147/TACG.S200341
18. Mykhalchenko K., Lizneva D., Trofimova T., Walker W. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(7):723–33. doi: 10.1080/14737159.2017.1340833
19. McAllister J.M., Legro R.S., Modi B.P., Strauss J.F. 3rd. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26:118–24.
20. Gur E.B., Karadeniz M., Turan G.A. Fetal programming of polycystic ovary syndrome. *World J Diabetes.* 2015;6(7):936–42. doi: 10.4239/wjd.v6.i7.936
21. Panarina O.V., Rashidova M.A., Belen'kaya L.V., Trofimova T.A., Sholohov L.F. Modern ideas about the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (literature review). *Acta Biomedica Scientifica.* 2017;2(4):11. (in Russian)
22. Zhumatova M.G. Polycystic ovary syndrome. *Reproduktivnaya medicina.* 2011;3:18–25. (in Russian)
23. Chazenbalk G. Regulation of adiponectin secretion by adipocytes in the polycystic ovary syndrome: role of tumor necrosis factor- α . *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95:935–942.
24. Solopova A.G., Makariyeva A.D., Solopova A.E., Nikiforova O.V. Scleropolycystic ovaries: a modern view of the problem. *Akusherstvo. Ginekologiya. Reprodukciya.* 2017;11(2):60. (in Russian)
25. Mihajlova S.V., Zykova T.A. Vitamin D, autoimmune thyroid disease, and reproductive disorders in women. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2013;7:13–8. (in Russian)
26. *Polycystic ovary syndrome in reproductive age (modern approaches to diagnosis and treatment). Clinical guidelines.* M.; 2015. (in Russian)
27. *International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. (Electronic resource.)* Available at: https://www.monash.edu/_data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf (accessed 12.20.2020).
28. 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
29. 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.
30. Mozhejko L.F. *Formation of the reproductive system in adolescent girls and correction of its disorders: Monograph.* Mn.: BGMU. 2002; 231 p. (in Russian)
31. Nikitina I.L., Skorodot Yu.L. Polycystic ovary syndrome – an adult disease in childhood: how to diagnose and treat? *Lechashchij vrach.* 2019;3:39–43. (in Russian)
32. Mozhejko L.F. Abnormal Uterine Bleeding in the Early Reproductive Period. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa.* 2023;13(2). (in Russian)
33. Nolan C.J., Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(2):118–127.
34. Yi W., Li X., Chen K. Effects of Cangfu Daotan Decoction on obese polycystic ovary syndrome and its mechanism. *Steroids.* 2021;165:108740. doi: 10.1016/j.steroids.2020.108740
35. Xu Y., Tang J., Guo Q. Traditional Chinese Medicine formula FTZ protects against polycystic ovary syndrome through modulating adiponectin-mediated fat-ovary crosstalk in mice. *J Ethnopharmacol.* 2021;268:113587. doi: 10.1016/j.jep.2020.113587
36. Schellenberg R. et al. Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. *Phytomedicine.* 2012.
37. Heshmati J., Sepidarkish M., Morvarizadeh M. The effect of cinnamon supplementation on glycemic control in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Food Biochem.* 2021;45(1):e13543. doi: 10.1111/jfbc.13543
38. Ostadmohammadi V., Jamilian M., Bahmani F., Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):5. doi: 10.1186/s13048-019-0480-x
39. Merviel P., James P., Bouée S. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reprod Health.* 2021;18(1):13. doi: 10.1186/s12978-021-01073-3
40. Zacche M.M., Caputo L., Filippis S., Zacche G., Dindelli M., Ferrari A. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25:508–513.
41. Minozzi M., D'Andrea G., Unfer V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. *Reprod Biomed Online.* 2008;17:579–582.