

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЗІНЧЕНКО ВІКТОР МИХАЙЛОВИЧ

УДК 618.11-006.2-008.6-053.6-07-08-035

**ДИСЕРТАЦІЯ
СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ
ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ:
ДІАГНОСТИКА ТА ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело _____ В. М. Зінченко

Науковий керівник: Вдовиченко Ю. П., чл.-кор. НАМН України, доктор
медичних наук, професор

Київ – 2022

АНОТАЦІЯ

Зінченко В. М. Синдром полікістозних яєчників у дівчат-підлітків пубертатного періоду: діагностика та тактика лікування. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України. – Київ, 2022.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування синдрому полікістозних яєчників у дівчат пубертатного періоду на підставі вивчення клініко-ехографічних та ендокринологічних особливостей, а також удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: встановити провідні фактори ризику та структуру причин розвитку синдрому полікістозних яєчників у пубертатному періоді; представити особливості дизгормональних порушень у дівчат із синдромом полікістозних яєчників у пубертатному періоді; з'ясувати клінічні особливості, частоту та структуру порушень менструальної функції у дівчат пубертатного періоду з синдромом полікістозних яєчників; оцінити результати ехографічного та доплерометричного дослідження, типи побудови яєчників у підлітків з синдромом полікістозних яєчників у пубертатному періоді; вивчити порівняльні аспекти використання комплексного фітопрепарату та гормональної корекції у різних режимах використання у дівчат пубертатного періоду із синдромом полікістозних яєчників; встановити прогностичні критерії ефективності різних методів лікування синдрому полікістозних яєчників у дівчат пубертатного періоду.

Об'єкт дослідження – функціональний стан яєчників. Предмет дослідження – перебіг пубертатного періоду. Методи дослідження –

клінічні, ендокринологічні, ехографічні, доплерометричні, морфологічні та статистичні.

Установлено нові аспекти патогенезу синдрому полікістозних яєчників у пубертатному періоді, які полягають у підвищенні рівня лютеїнізуючого гормону та тестостерону при одночасному зниженні вмісту тестостерон-естрогензв'язуючого глобуліну, а рівень фолікуло-стимулюючого гормону і естрадіолу не змінюється. Показано, що у структурі провідних причин розвитку синдрому полікістозних яєчників у пубертатному періоді супутні соматичні дизгормональні та дизметаболичні порушення складають 42,9%, а у 57,1% – наявність генітальної патології та обтяжена спадковість захворювань репродуктивної системи. Представлено, що для синдрому полікістозних яєчників у пубертатному періоді характерно трьохкратне асиметричне збільшення об'єму яєчників, гіперваскуляризації строми зі збільшенням максимальної артеріальної швидкості та індексу резистентності, варикозного розширення судин параметрія (42,5%) і аркуатних вен матки (38,8%). Ехографічно виділено два типи будови яєчників – «рівнокаліберний» (57,5%) з тим, що має в своєму розпорядженні фолікулів діаметром ≈ 6 мм за всім обсягом ізоехогенної строми і «різнокаліберний» (42,5%) з наявністю фолікулів діаметром від 2 до 8 мм без видимого лідера і групування в зрізі. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у дівчат із синдромом полікістозних яєчників у пубертатному періоді. Вивчено порівняльні клініко-анамнестичні, ендокринологічні та ехографічні особливості синдрому полікістозних яєчників у дівчат пубертатного періоду із врахуванням віку та причин розвитку.

Показано порівняльні аспекти різних методів лікування синдрому полікістозних яєчників у дівчат пубертатного періоду, а також їх вплив на ендокринологічні, ехографічні та гемодинамічні зміни функціонального

стану яєчників у динаміці лікування. Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у дівчат пубертатного періоду із синдромом полікістозних яєчників. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2017 по 2021 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 160 дівчат пубертатного періоду, з яких 140 були із синдромом полікістозних яєчників. 80 дівчат отримували різні методи (гормональний та негормональний) лікування. Контрольну групу складала 20 дівчат без патології яєчників. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали, отримані в дисертації, викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни. За темою дисертації опубліковано 7 наукових робіт, з яких 5 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 тез – в матеріалах конференцій.

Результати проведених досліджень свідчать, що провідними факторами ризику розвитку синдрому полікістозних яєчників у пубертатному періоді є порушення менструальної функції (100%); супутня екстрагенітальна патологія (98,6%), в тому числі дизгормональні дизметаболічні порушення (42,9%); хронічні стресові ситуації (86,8%); обтяжена спадковість за ендокринними захворюваннями (72,4%). Дизгормональні порушення у дівчат із синдромом полікістозних яєчників у пубертатному періоді характеризуються наявністю ознак андрогенної дермопатії, підвищенням рівня лютеїнізуючого гормону та тестостерону при одночасному зниженні вмісту тестостерон-естрогензв'язуючого глобуліну, при цьому рівень фолікулостимулюючого гормону і естрадіолу не змінюється. У структурі провідних причин розвитку синдрому полікістозних яєчників

у пубертатному періоді супутні соматичні дизгормональні та дизметаболичні порушення складають 42,9%, а у 57,1% пацієнтів відмічена наявність генітальної патології та обтяжена спадковість захворювань репродуктивної системи. У дівчат пубертатного періоду синдром полікістозних яєчників зареєстровано на фоні наявності гірсутизму (72,5%), розладів менструацій за типом оліго- (57,5%), вторинної (33,8%) аменореї та аномальних маткових кровотеч (8,8%), також трикратного асиметричного збільшення об'єму яєчників, гіперваскуляризації строми зі збільшенням максимальної артеріальної швидкості та індексу резистентності, варикозного розширення судин параметрію (42,5%) і аркуатних вен матки (38,8%), вмісту у сироватці крові лютеїнізуючого гормону $>15,4$ МО/л і тестостерону від 2,5 до 5,0 нмоль/л. Результати ехографічного дослідження дозволяють виділити два типи будови яєчників у підлітків із полікістозними яєчниками – «рівнокаліберний» (57,5%) з тим, що має в своєму розпорядженні фолікулів діаметром ≈ 6 мм за всім обсягом ізоехогенної строми і «різнокаліберний» (42,5%) з наявністю фолікулів діаметром від 2 до 8 мм без видимого лідера і групування в зрізі. Ефект використання комплексного фітопрепарату протягом 6 місяців у дівчаток-підлітків із синдромом полікістозних яєчників виявляється скороченням затримок (60,0%) і відновленням регулярного ритму менструацій (30,0%), зникненням асиметрії, зменшенням об'єму яєчників (до 10 см^3 і менше) і кількості (до 10) фолікулів в зрізі та нормалізацією ендокринного статусу. Використання гормональної корекції у режимі 21/7 вдвічі частіше, ніж при використанні комплексного фітопрепарату, супроводжується зменшенням об'єму яєчників до вікових нормативів, зниженням сироваткових значень лютеїнізуючого гормону, тестостерону, підвищенням рівня тестостеронестрогензв'язуючого глобуліну, але не розрізняється частотою відновлення регулярних менструацій через 6 місяців відміни. У підлітків із синдромом полікістозних яєчників вживання гормональної корекції в режимі 63/7

виявилось ефективним в 87,5 випадках і супроводжувалося значимим гальмуванням гіпофізарно-яєчникової системи і зменшенням об'єму яєчників ($p \leq 0,01$), що в 1,4 разу збільшує шанс відновлення ритму менструацій після відміни лікування в порівнянні з режимом використання в 21/7 режимі (RR=1,4; 95% CI 1,1–2,1; $p=0,05$). Використання гормональної корекції в 4 рази частіше викликає стійку регуляцію ритму менструацій у дівчаток при виявленні різнокаліберного типа будови яєчників в порівнянні з рівнокаліберним. Прогностичними критеріями ефективності вживання гормональної корекції у підлітків із синдромом полікістозних яєчників є: зменшення об'єму яєчників до ≤ 10 см³, зниження лютеїнізуючого гормону ≤ 1 МО/л, збільшення рівня тестостерон-естроген-зв'язуючого глобуліну > 81 пмоль/л.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, пубертатний період, діагностика, лікування.

ANNOTATION

Zinchenko V. M. Syndrome of polycystic ovaries for the girls-teenagers of pubertal period: diagnostics and tactic of treatment. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine. – Kyiv, 2022.

Dissertation work is devoted to the increase of efficiency of treatment of syndrome of polycystic ovaries for the girls of pubertal period on the basis of study of clinical and echographic and endocrinology features, and also improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-preventive measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to set the leading factors of risk and structure of reasons of development of syndrome of polycystic ovaries in a pubertal period; to present

the features of dyshormonal violations for girls with syndrome of polycystic ovaries in pubertal period; to find out clinical features, frequency and structure of violations of menstrual function for the girls of pubertal period with syndrome of polycystic ovaries; to estimate the results of echographic and doppler researches, types of structure of ovaries for teenagers with syndrome of polycystic ovaries in a pubertal period; to learn the comparative aspects of the use of complex phytotherapy and hormonal correction in the different modes of the use for the girls of pubertal period with syndrome of polycystic ovaries; to set the prognostic criteria of efficiency of different methods of treatment of syndrome of polycystic ovaries for the girls of pubertal period.

A research object is the functional state of ovaries. Article of research is motion pubertal period. Research methods – clinical, endocrinological, echographical, doppler, morphological and statistical.

The new aspects of pathogeny of syndrome of polycystic ovaries in pubertal period, which consist in the increase of level of luteinizing hormone and testosterone at the simultaneous decline of content of testosterone-estrogen-binding globulin, are set, and the level of follicle-stimulating hormone and estradiol does not change. It is rotined that in the structure of leading reasons of development of syndrome of polycystic ovaries in pubertal period concomitant somatic dyshormonal and dysmetabolic violations are 42.9%, and in 57.1% is a presence of genital pathology and burdened heredity of diseases of the reproductive system. It is presented, that for syndrome of polycystic ovaries in a pubertal period characteristically three-multiple asymmetric increase of volume of ovaries, hypervascularization of stroma with the increase of high arterial speed and index of resistance, varicose expansion of vessels of parametrium (42.5%) and arcuate veins of uterus (38.8%). Are two types of structure of ovaries selected echographically – «equade-calibre» (57.5%) with that which has in the order of follicles diameter ≈ 6 mm on all volume of isoechoic stroma and «different-calibre» (42.5%) with the presence

of follicles diameter from 2 to 8 mm without a visible leader and grouping in a cut. Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-preventive measures for girls with syndrome of polycystic ovaries in pubertal period. The comparative are studied clinical-anamnestic, endocrinology and echographic features of syndrome of polycystic ovaries for the girls of pubertal period recognition age and reasons of development.

The comparative aspects of different methods of treatment of syndrome of polycystic ovaries are rotined in the girls of pubertal period, and also their influence on endocrinology, echographic and haemodynamic changes of the functional state of ovaries in the dynamics of treatment. The algorithm of diagnostic and treatment-and-preventive measures is improved and inculcated for the girls of pubertal period with syndrome of polycystic ovaries. Planning and leadthrough of all researches is executed for period from 2017 on 2021 It is conducted an author clinical laboratory and functional inspection 160 girls of pubertal period, from what 140 were with syndrome of polycystic ovaries. 80 got the different methods (hormonal and unhormonal) of treatment. 20 girls without pathology of ovaries made a control group. Independently done fence and preparation of biological material. An author all sections of dissertation, formulated conclusions, are written with, the algorithm of treatment-and-preventive measures is improved. An author is execute statistical treatment of the got results. Materials of candidate for a degree set out in scientific labours, published independently, and also in that part of acts of introduction, which touch scientific and practical novelty. On the topic of candidate's dissertation the 7 advanced studies are published, from what 5 are the articles in the scientific ratified editions of 2 theses – in materials of conferences.

The results of the conducted researches testify that the leading factors of risk of development of syndrome of polycystic ovaries in pubertal period is violation of menstrual function (100%); concomitant extragenital pathology

(98.6%), in a that number dyshormonal and dysmetabolic violation (42.9%); chronic stress situations (86.8%); the burdened heredity is after endocrine diseases (72.4%). Dyshormonal violation for girls with syndrome of polycystic ovaries in a pubertal period characterized by the presence of signs of androgenic dermopathy, by the increase of level of luteinizing hormone and testosterone at the simultaneous decline of content of testosterone-estrogen-binding globulin, the level of follicle-stimulating hormone and estradiol does not change here. In the structure of leading reasons of development of syndrome of polycystic ovaries in pubertal period concomitant somatic dyshormonal and dysmetabolic violations are 42.9%, and in 57.1% is a presence of genital pathology and burdened heredity of diseases of the reproductive system. For the girls of pubertal period the presence of syndrome of polycystic ovaries takes place on background the presence of hirsutism (72.5%), disorders of menstruations on the type of oligo- (57.5%), second amenorrhea (33.8%) and anomalous uterine bleeding (8.8%) and also triple asymmetric increase of volume of ovaries, hypervascularization of stroma with the increase of high arterial speed and index of resistance, varicose expansion of vessels of parametrium (42.5%) and arcuate veins of uterus (38.8%), content in the whey of blood of luteinizing hormone >15.4 MO/l and testosterone from 2.5 to 5.0 nmol/l. Do the results of echographic research allow to select two types of structure of ovaries for teenagers with polycystic ovaries – «equal calibre» (57.5%) with that which has in the order of follicles diameter ≈ 6 mm on all volume of isoechoic stroma and «different-calibre» (42.5%) with the presence of follicles diameter from 2 to 8 mm without a visible leader and grouping in cut. The effect of the use of complex phytotherapy mimetics during 6 months for girls-teenagers with syndrome of polycystic ovaries appears reduction of delays (60.0%) and proceeding in the regular rhythm of menstruations (30.0%), disappearance of asymmetry, diminishing of volume of ovaries (to 10 mm^3 and less) and amount (to 10) of

follicles in a cut and normalization of endocrine status. Use of hormonal correction in the mode 21/7 in 2 times more frequent than at the use of complex phytotherapy, accompanied by diminishing of volume of ovaries to the age-old norms, by the decline of whey values of luteinizing hormone, testosterone, by the increase of level of testosterone-estrogen-binding globulin, but does not differentiate frequency of proceeding in regular menstruations in 6 months of abolition. For teenagers with the syndrome of polycystic ovaries of the use of hormonal correction in the mode 63/7 appeared effective in 87.5% cases and accompanied by the meaningful braking of the pituitary-ovarian system diminishing of volume of ovaries ($p \leq 0.01$), that at 1,4 time increases the chance of proceeding in the rhythm of menstruations after abolition of treatment as compared to the mode of the use in a 21/7 mode (RR=1.4; 95% CI 1.1–2.1; $p=0,05$). The use of hormonal correction in 4 times more frequent causes the proof adjusting of rhythm of menstruations for girls at the exposure of different-calibre kind of structure of ovaries as compared to equal calibre. The prognostical criteria of efficiency of the use of hormonal correction for teenagers with polycystic ovaries is: diminishing of volume of ovaries to $\leq 10 \text{ cm}^3$, decline of luteinizing hormone $\leq 1 \text{ MO/l}$, increase of level of testosterone-estrogen-binding globulin $> 81 \text{ pmol/l}$.

Keywords: syndrome of polycystic ovaries, pubertal period, diagnostics, treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Зинченко ВМ. Актуальные аспекты патологии яичников в пубертатном периоде. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016;27(2):108–13.

2. Зінченко ВМ. Корекція оваріальної дисфункції в пубертатному періоді у дівчат, народжених з великою масою тіла. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(1):138–48.

3. Зінченко ВМ. Сучасні аспекти новоутворень яєчників у дівчат-підлітків. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(2):89–93.

4. Зінченко ВМ. Підвищення ефективності діагностики та лікування пухлин яєчників у дівчат пубертатного періоду. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(3):86–92.

5. Salmanov AG, Zinchenko VM, Manzhula LV, Voloshyn OA. Impact of infectious diseases on pubertal timing in ukrainian girls: results a multi-center study. Wiad Lek. 2021;74(10 p.I):2392–9. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

6. Зінченко ВМ. Тактика ведення дівчат пубертатного періода з патологією яєчників. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м. Київ). 2016;27(2):253.

7. Зінченко ВМ. Надлишкова маса тіла як фактор ризику оваріальної дисфункції у пубертатному періоді. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (25 травня 2017 року, м. Київ). 2016;27(2):224.

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	14
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1	
АНАЛІЗ СУЧАСНИХ АСПЕКТІВ ПРОБЛЕМИ СИНДРОМУ	
ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ	
21	
1.1 Синдром полікістозних яєчників у підлітків із позиції загального репродуктивного здоров'я нації	21
1.2. Етіологічні та патофізіологічні аспекти синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків	24
1.3 Діагностика синдрому полікістозних яєчників у підлітковому віці	33
1.4 Клінічна картина синдрому полікістозних яєчників у дівчат- підлітків	41
1.5. Сучасні аспекти терапії синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків	47
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
56	
2.1 Групи пацієнток	56
2.2 Дизайн дослідження	57
2.3 Методи дослідження	60
РОЗДІЛ 3	
ОСОБЛИВОСТІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ	
У ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ	
70	
3.1 Клініко-лабораторні та ехографічні особливості	70
3.2 Клініко-анамнестична характеристика дівчаток-підлітків із синдромом полікістозних яєчників	84

3.3 Ехографічні особливості органів малого тазу.....	87	
3.4 Дані лабораторних досліджень	92	
РОЗДІЛ 4		
РЕЗУЛЬТАТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ У ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ		96
4.1 Найближчі наслідки лікування	96	
4.2 Віддалені наслідки лікування	106	
РОЗДІЛ 5		
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	117	
ВИСНОВКИ.....	134	
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	137	
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	139	
ДОДАТКИ.....	158	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АЛТ – аланінамінотрансфераза
АТ-ТПО – антитіла до тиреопероксидази
АСТ – аспаргатамінотрансфераза
АМК – аномальні маткові кровотечі
БГІ – безгормональний інтервал
ВРВМТ – варикозне розширення вен малого тазу
ВДКН – вроджена дисфункція кори наднирників
17-ГОП – 17-гідрооксіпрогестерон
ГА – гіперандрогенія
ГТТ – глюкозотолерантний тест
ДГЕА-С – дегідроепіандростерон-сульфат
Е2 – естрадіол
ЕК – енергетичне картирування
ІМТ – індекс маси тіла
ІРІ – індекс резистентності інсуліну
ІР – індекс резистентності
К – кортизол
КДК – колірне доплерівське картирування
КОК – комбіновані оральні контрацептиви
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
ЛФ – лужна фосфатаза
МАШ – максимальна артеріальна швидкість
МНР – менструальноподібна реакція
МФЯ – мультифолікулярні яєчники
Прл – пролактин
ПМФ – порушення менструальної функції

ПКЯ – полікістозні яєчники
ПП – пубертатний період
РД – рослинні дофамінміметики
РРМ – регулярний ритм менструацій
РВК – рівнокаліберний тип
РЗК – різнокаліберний тип
РМ – розлади менструації
ТЕЗГ – тестостерон-естроген зв'язуючий глобулін
Т – тестостерон
ТТГ – тиреотропний гормон
Т4в – вільний тироксин
ТР – трансректальне дослідження
ТМ – товщина матки
СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
УЗД – ультразвукове дослідження
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
ХС – холестерин
ЯМІ – яєчничково-матковий індекс
V_пя – об'єм правого яєчника
V_ля – об'єм лівого яєчника

ВСТУП

Актуальність теми

Враховуючи незавершеність розвитку репродуктивної системи, гінекологічні захворювання у дівчаток мають інший перебіг, ніж у дорослих, крім того, зустрічається ряд патологічних станів, які дорослим жінкам не притаманні [9, 59]. Незрідка оваріальна патологія, починаючись функціональними розладами в пубертаті, при неадекватній лікарській тактиці переходить у важкі морфологічні зміни, що трактують як синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). З огляду на це все гостріше встають питання ранньої діагностики, клініки, лікування і профілактики розвитку СПКЯ в періоді статевого дозрівання. Актуальність досліджень з цієї проблеми диктується високою поширеністю СПКЯ у дівчаток-підлітків [32, 67].

Період статевого дозрівання є періодом ризику розвитку СПКЯ, оскільки характеризується фізіологічним підйомом наднирково-залозних андрогенів, нестійкістю цирхорального ритму гонадотропінів, гіпопрогестеронемією, гіперінсулінемією, частою ановуляцією [8, 74]. Дефіцит прогестерону в пубертаті сприяє пролонгації підвищення секреції лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тестостерону (Т), розвитку СПКЯ і гіперандрогенії [36, 84]. Усі вищеперераховані зміни призводять до порушення репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків та підтверджують актуальність обраного наукового напрямку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017–2020 рр.

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування синдрому полікістозних яєчників у дівчат пубертатного періоду на підставі вивчення клініко-ехографічних та ендокринологічних особливостей, а також удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні **завдання**.

1. Встановити провідні фактори ризику та структуру причин розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат пубертатного періоду.

2. Представити особливості дизгормональних порушень у дівчат із синдромом полікістозних яєчників у дівчат пубертатного періоду.

3. З'ясувати клінічні особливості, частоту та структуру порушень менструальної функції у дівчат пубертатного віку із синдромом полікістозних яєчників.

4. Оцінити результати ехографічного та доплерометричного дослідження, типи будови яєчників у підлітків із синдромом полікістозних яєчників у дівчат пубертатного віку.

5. Вивчити порівняльні аспекти використання комплексного фітопрепарату та гормональної корекції у різних режимах використання у дівчат пубертатного віку із синдромом полікістозних яєчників.

6. Встановити прогностичні критерії ефективності різних методів лікування синдрому полікістозних яєчників у дівчат пубертатного віку.

Об'єкт дослідження – функціональний стан яєчників.

Предмет дослідження – перебіг пубертатного періоду.

Методи дослідження – клінічні, ендокринологічні, ехографічні, доплерометричні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлено нові аспекти патогенезу СПКЯ у ПП, які полягають у підвищенні рівня лютеїнізуючого гормону й тестостерону при одно+

часному зниженні вмісту тестостерон-естрогензв'язуючого глобуліну, а рівень фолікулостимулюючого гормону і естрадіолу не змінюється.

Показано, що у структурі провідних причин розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат пубертатного періоду супутні соматичні дизгормональні та дизметаболичні порушення складають 42,9%, а у 57,1% – наявність генітальної патології та обтяжена спадковість захворювань репродуктивної системи.

Представлено, що для синдрому полікістозних яєчників у дівчат пубертатного періоду характерно трьохкратне асиметричне збільшення об'єму яєчників, гіперваскуляризації строми зі збільшенням максимальної артеріальної швидкості та індексу резистентності, варикозного розширення судин параметрія (42,5%) і аркуатних вен матки (38,8%). Ехографічно виділено два типи будови яєчників – «рівнокаліберний» (57,5%) з тим, що має в своєму розпорядженні фолікулів діаметром ≈ 6 мм за всім обсягом ізоехогенної строми і «різнокаліберний» (42,5%) з наявністю фолікулів діаметром від 2 до 8 мм без видимого лідера і групування в зрізі.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у дівчат із синдромом полікістозних яєчників у дівчат пубертатного періоду.

Практичне значення одержаних результатів

Вивчено порівняльні клініко-анамнестичні, ендокринологічні та ехографічні особливості синдрому полікістозних яєчників у дівчат пубертатного періоду із врахуванням віку та причин розвитку. Показано порівняльні аспекти різних методів лікування синдрому полікістозних яєчників у дівчат пубертатного періоду, а також їх вплив на ендокринологічні, ехографічні та гемодинамічні зміни функціонального стану яєчників в динаміці лікування. Удосконалено та впроваджено алгоритм діагнос-

тичних і лікувально-профілактичних заходів у дівчат пубертатного періоду із синдромом полікістозних яєчників у дівчат.

Особистий внесок дисертанта

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2017 по 2021 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 160 дівчат пубертатного періоду, з яких 140 були із синдромом полікістозних яєчників. 80 дівчат отримували різні методи (гормональний та негормональний) лікування. 20 дівчат без патології яєчників складала контрольну групу. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором самостійно написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних заходів, виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П .Л. Шупика (Київ, 2017-2020 рр.), науково-практичних семінарах з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м. Київ; 25 травня 2017 року, м. Київ).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 7 наукових робіт, з яких 5 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 тез – в матеріалах наукових фахових конференцій.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 159 сторінках друкованого тексту (основний текст займає 138 сторінок, список літератури розташований на

19 сторінках), складається із анотації, вступу, аналізу актуальних питань проблеми синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, двох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків і списку використаних джерел, що включає 182 джерел, з яких 53 кирилицею і 129 латиною. Робота ілюстрована 16 таблицями та 2 рисунками.

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПРОБЛЕМИ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ

1.1 Синдром полікістозних яєчників у підлітків із позиції загального репродуктивного здоров'я нації

Репродуктивне здоров'я нації напряму залежить від показника здоров'я кожної людини репродуктивного віку. Це пояснює великий інтерес науковців до становлення менструальної функції у дівчат-підлітків [4, 7, 12]. Порушення становлення яєчникового стероїдогенезу – одна із провідних причин порушення менструальної функції у підлітковому періоді, яка у майбутньому зумовлює ризик безпліддя, невиношування вагітності, сприяє формуванню гіперпластичного синдрому у дорослому житті [13, 15, 17]. Відсутність фізіологічних умов для овуляторності менструального циклу, яке характерне для більшості дівчат-підлітків віком 14–16 років, призводить до формування гіперандрогенового тла їх гормонального забезпечення [22, 109].

Найчастішою репродуктивною ендокринопатією, яка маніфестує у підлітковому віці, є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Розповсюдженість цього захворювання серед жінок репродуктивного віку різна, що пояснюється особливостями застосовуваних діагностичних критеріїв і особливостей популяційної вибірки, та складає 4–8% в США і 6–7% у країнах Європи [30, 50, 83]. Як відзначають автори, СПКЯ вражає 6-10% жінок репродуктивного віку і вважається найчастішим ендокринним захворюванням уцій групі пацієнток [182].

S.F. Witchel та співавтори вказують, що СПКЯ є різномірним сімейним розладом, який часто виникає у період пубертату одночасно з настанням гонадархе та адренархе (відповідь на зміни у функціонуванні

осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники). Під час цього переходу у нормальних дівчат проявляються такі риси, які відповідають СПКЯ: нерегулярні менструації, легка гіперандрогенія та мультифолікулярна будова яєчників [181].

У підлітків із СПКЯ у цей період формуються різні за виразністю гіперандрогенемічні та гіперінсулінемічні стани, які спричиняють фенотипову мінливість, починаючи від легкого гірсутизму до ановуляції та безпліддя у майбутньому. Значимість майбутніх порушень здоров'я при СПКЯ асоціюється із захворюваннями обміну речовин, включаючи діабет 2 типу, дисліпідемію та серцево-судинні захворювання [70, 148].

Вивчаючи еволюційні детермінанти СПКЯ, автори відзначають подібні показники поширеності та спільну генетичну сприйнятливості СПКЯ серед різних популяцій [177]. Поділ загальних локусів сприйнятливості між китайськими та європейськими походженнями свідчить про те, що СПКЯ, можливо, зберігався більше 50 000 років, до міграції людей з Африки. еволюційної точки зору патогенні механізми, що лежать в основі СПКЯ, можуть бути факторами-кандидатами на перевагу виживання людини [76]. Колишні вигідні компенсаторні фактори можуть стати патогенними механізмами, що лежать в основі складних метаболічних захворювань із тривалою тривалістю життя та переходом до малорухливого способу життя [78, 150].

Історія досліджень СПКЯ своїм корінням сягає сивої давнини. І хоча ми його частіше знаємо як синдром Штейна-Левенталя (1935), ще у 1915 році Я.К. Хачкарузов опублікував опис двобічного збільшення яєчників (у 2-3 рази) у п'яти жінок із порушеннями менструального циклу (МЦ), прооперованих з приводу підозри на позаматкову вагітність [9]. Наприкінці ХІХ століття професор К.Ф. Славянський у своїх лекціях згадував про полікістозні переродження яєчників, а професор С.К. Лісовий в 1928 році докладно описав морфологічну картину полікістозу яєчників

і повідомив про успіх клиноподібної резекції яєчників у пацієнок з аменореєю і опсоменореєю. У 1930 році професор Є.Є. Гіговський описав гістологічні зміни при склерополікістозі яєчників [50].

За визначенням більшості дослідників, СПКЯ – це симптомо-комплекс, який є наслідком хронічної ановуляції різного генезу, та зустрічається у 1,4–2,0% обстежених з приводу оліго-аменореї дівчат-підлітків [12, 39]. Як відзначають А.М. Урбанович та співавтори (2018), це системна патологія, яка поєднує в собі порушення всіх ланок ендокринної системи, включно до функціонування яєчників. Автори відзначають, що частота виявлення СПКЯ у жінок репродуктивного віку сягає 6–19% [44].

І.Л. Нікітіна (2019) визначає СПКЯ, як хронічне захворювання із спадковою схильністю, яке має в основі поліендокринні порушення, що призводять до ановуляції та безпліддя у дорослих жінок [29].

Фоном для формування в майбутньому здорової людини, в умовах сьогодення, вважається перебіг антенатального періоду розвитку плода, безпечність народження дитини, її зростання в дитячому та підлітковому періодах, соціальні умови життя, належна та сучасна медична допомога, призвана забезпечити здоров'я нації [35].

N. Krone та співавтори (2011) відзначають, що а у групі дівчаток-підлітків із відхиленнями функції яєчників, у 52,7% відзначалися відхилення в антенатальному періоді розвитку [119]. Тому за даними авторів, умови для порушення в майбутньому менструальної функції, формування гіперпластичних розладів, непліддя формуються ще на ранніх стадіях зростання дівчинки [41].

Епігенетичні чинники СПКЯ. Значення факторів навколишнього середовища в поєднанні з генетичними факторами в патогенезі СПКЯ, формують епігенетичне підґрунтя захворювання.

До епігенетичних чинників майбутнього формування СПКЯ відносяться: незбалансоване харчування і відсутність фізичних вправ,

забрудненість повітря і води, прийом алкоголю, недостатні фізичні навантаження, фармацевтичні препарати, такі як β -блокатори, фітостерини і ліпід-модулюючі агенти тощо. Доказом негативного впливу глютену та пестицидів на жіночий організм є їх здатність підсилювати вироблення стероїдних гормонів та призводити до домінування андрогенів при СПКЯ [152, 178]. Контактвання дитини із пластиком, завдяки дії бісфенолу А, який міститься у ньому, в подальшому призводить до гіперпродукції андрогенів [98]. Як вказує Н.Ф. Escobar-Morreale (2018), саме епігенетичні чинники здатні змінювати фенотипічну експресію генів, не викликаючи мутацій в послідовностях ДНК [95]. Прикладом такого впливу є фактори, що відносяться до компонентів харчування, або цитотоксичний вплив хімічних речовин чи ліків, куріння матері [120].

Реалізація дії зазначених факторів на внутрішньоутробний плід може уповільнити його зростання, та бути поштовхом для експресії «генів ощадливості». Вважається, що дівчатка-немовлята зі зміненою експресією генів, в підлітковому віці будуть мати інсулінорезистентність, гіпертонію, надлишок андрогенів або СПКЯ [136].

Таким чином, СПКЯ являє собою цілий континуум різноманітних факторів, які в кінцевому результаті призводять до порушення стероїдогенезу з домінуванням андрогенів у жіночому організмі.

1.2 Етіологічні та патофізіологічні аспекти синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків

Етіопатофізіологічні аспекти полікістозних змін яєчників у дівчат підліткового віку достеменно не відомі. Етіологічне обґрунтування клінічної картини виявилось багатфакторним, включаючи взаємодію генетичних, епігенетичні, ендокринних факторів і факторів навколишнього середовища. Проте, існують дані щодо припущення, що резистентність до

інсуліну і надлишок андрогенів є основними ланками формування СПКЯ [62, 159].

Сучасними етіологічними чинниками СПКЯ є уявлення, що базуються на принципах гіпотези Barker, яка провідним фактором у майбутньому формуванні СПКЯ у пубертаті вважає вплив високого рівня андрогенів на плід жіночої статі під час внутрішньоутробного розвитку. Основою для цієї гіпотези слугували дослідження, виконані на вагітних макаках-резус, яким при гестації проводилися ін'єкції тестостерону. Подальше спостереження за потомством показало розвиток у них таких ознак СПКЯ, як: олігоаменорея, підвищення рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та інсулінорезистентності [1, 73]. Дослідивши джерело внутрішньоутробних андрогенів, автори дійшли висновку щодо їх нематеринського походження, адже плід захищений активністю плацентарної ароматази і високою концентрацією материнського глобуліну, який зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) [87]. На думку деяких авторів, гестаційна гіперандрогенія може зумовлюватися надлишком фетального тестостерону в умовах зниження експресії ароматази в плаценті у вагітних жінок із СПКЯ [132, 137]. Таке зниження досить часто виявляється при прееклампсії, коли відбувається значне зниження здатності плаценти до синтезу естрогенів, що підтверджує порушення процесу ароматизації [110, 116]. V. de Leo та співавтори (2016) висловили припущення, що ймовірним джерелом надлишку андрогенів є фетальні яєчники, які у жінок, генетично схильних до СПКЯ, здатні до надлишкової продукції андрогенів у відповідь на материнський хоріонічний гонадотропін [87].

Багатьма науковцями сьогодення СПКЯ визнається генетична природа захворювання. Генетичне визначення асоціативного тла СПКЯ призвело до відкриття 16 локусів, які містять гени з чітким впливом на репродуктивний потенціал (LHCGR, FSHR та FSHB) та метаболічній

(INSR та HMGA2) синдром [58, 172]. Наступною проблемою є виявлення причинно-наслідкових варіантів та генів і роль, яку вони відіграють у патофізіології СПКЯ [117].

Генетичний поліморфізм при синтезі андрогенів багато авторів пов'язують із сімейним анамнезом захворювання. Так, R.S. Legro та співавтори (2020) відзначають підвищений рівень дегідроепіандростерона сульфату як у дівчат із СПКЯ, так і в їхніх братів [126]. Поліморфізм генів ферментів цитохрому P450 відіграє життєво важливу роль в процесі синтезу стероїдів, і, тим самим, будь-які зміни в генах, які їх кодують, можуть бути пов'язані з СПКЯ [55]. Науковцями було відзначено, що у пацієнтів з СПКЯ експресія гена CYP11A1 підвищується в клітинах теки, що призводить до зростання продукції андрогенів. Наявність пентануклеотидного повтору (TTTTA) позитивно корелює з СПКЯ. Цей поліморфізм також був пов'язаний з ожирінням і більш низьким рівнем ФСГ, автори також зазначають зв'язок класичного фенотипу СПКЯ з аллельною зміною в CYP17 гені [85]. Пригнічення гена CYP19 при СПКЯ, призводить до зниження активності ароматази, що також сприяє надлишку андрогенів [115]. M. Daras та співавтори (2020) у своїй роботі показали значення зниження експресії гена рецептора андрогену у пацієнтів із СПКЯ, що виражається у більшій вільній циркуляції андрогенів [86]. При обстеженні 893 жінок з СПКЯ ці ж дослідники вказують, що поліморфізм гена ГЗСТ теж призводить до більш високої концентрації циркулюючих андрогенів [86].

S. Sam та співавтори (2008) відзначили зв'язок полікістозу яєчників та метаболічних розладів у організмі жінок із сімейною історією СПКЯ [164]. Авторами виявлена наявність у братів жінок з СПКЯ дефектів у β -клітинах підшлункової залози, що свідчать про підвищений ризик розвитку цукрового діабету типу 2. Л.М. Семенюк (2016) на підтвердження спадкового характеру виникнення даної патології наводить приклад

наявності розладів менструального циклу та репродуктивних порушень у сестер та матерів пацієнок із СПКЯ [32].

На сьогодні доказовий рівень асоційованості з СПКЯ з генами-кандидатами на верифікацію захворювання, має лише одиничний нуклеотидний поліморфізм C9orf3 [84, 117].

Отже, це наводить на думку про існування різних форм СПКЯ, які пов'язані з різними причинами лежать в основі мультифакторіального тла розвитку даного захворювання.

Ланками патогенезу захворювання можуть бути порушення центральних регуляторних систем: ритму секреції гонадотропного рилізінг-гормону (ГнРГ), і гонадотропнів, головним чином – лютеїнізуючого гормону (ЛГ); порушення синтезу андрогенів в наднирниках, яєчниках, рецепторні порушення в клітинах ефektorів для цих гормонів, що беруть участь в реалізації біологічних ефектів, інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, порушення ліпідного обміну, гіперпролактинемія [2, 18].

Типовий прояв надлишку андрогенів частково пояснюється змінами фізіологічного пульсуючого вивільнення гіпоталамо-гіпофізарних гормонів, які беруть участь у синтезі стероїдів і дозріванні фолікулів. Як згадувалося вище, рівні ЛГ збільшуються, а концентрація ФСГ знижується, що призводить до збільшення співвідношення ЛГ: ФСГ [66, 90]. Гонадотропний релізінговий гормон (ГнРГ) також бере участь в порушенні регуляції системи негативного зворотнього зв'язку, оскільки частота, з якою він секретується, була вище. Підвищення ГнРГ корелює з підвищенням ЛГ, що узгоджується з біохімічними особливостями СПКЯ [174]. Зміна фізіологічної циклічності викиду ГнРГ, за даними цих самих авторів, тісно пов'язана з гіперінсулінемією та гіперандрогенемією, як взаємопов'язаними проблемами. Слід зазначити, що секреція гонадоліберину також може регулюватися кісспептинами. Кісспептини – це речовини, які представляють собою гормони, що виробляються в гіпоталамусі і вносять

значний вклад в систему негативного зворотного зв'язку, що бере участь в системі гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковою система. Кіссептини запускають процес статевого дозрівання в підлітковому віці і в подальшому відповідають за регуляцію репродуктивної функції організму. Кіссептин збільшує активність клітин гіпоталамуса, що виділяють гонадоліберин, який, в свою чергу, керує рівнями лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), від яких залежить овуляторність менструального циклу [156]. За відсутності андрогенів кіссептини підвищують секрецію гонадоліберину, в той час як при надлишку відбувається зворотне. Роль цих гіпоталамічних гормонів при СПКЯ наразі дискутується, оскільки доклінічні випробування демонструють як нормальну фізіологічну відповідь, так і порушення регуляції системи негативного зворотного зв'язку при гіперандрогенії [113, 180].

У підлітковому віці зміна циркадних ритмів може залежати від рівня мелатоніну, зниження якого опосередковано може впливати на становлення яєчникового стероїдогенезу, та сприяти маніфестації СПКЯ [166]. Відсутність фізіологічних умов для овуляторності менструального циклу в підлітковому періоді призводить до формування у майбутньому таких грізних гіперпроліферативних захворювань, як лейоміома матки, гіперплазія ендометрія, безпліддя, невиношування вагітності гіперпластичного синдрому тощо [35].

Вплив гіперпролактинемії на репродуктивне здоров'я дівчат-підлітків у сучасній літературі залишається активно досліджуваним [31, 37]. Науківці відзначають пригнічуючий вплив ендogenous дофаміну та b-ендорфіну на систему гонадотропін-релізинг-гормона (ГнРГ) [124], яке сприяє зростанню рівня ЛГ за низької чи нормальної концентрації ГнРГ. Наслідком цієї дисфункції є порушення процесів дозрівання фолікулів, хронічної ановуляції, та депресивних розладів у пацієток юного віку із СПКЯ [112]. С.О. Дубровина (2016), вважає зміни центральних ланок

регуляції менструального циклу частиною складної системи формування хронічної ановуляції у дівчаток підліткового та раннього репродуктивного віку [18]. У цьому аспекті дослідники відзначають патологічний вплив надлишку пролактину на організм дівчинки, при якому активується на довгий термін дофамінергічна система, та відповідно, знижується рівень ГнРГ, зростає викид ЛГ [4, 37].

Особливістю пубертату є посилення процесів дозрівання гіпоталамічних структур. При цьому відбувається активація синтезу гіпофізарних гормонів, стимулюється гормоногенез в яєчниках, зростає рецепторна чутливість до естрогенів, які призводять до прискорення викиду гонадотропінів та сприяють формуванню овуляторності менструального циклу. Хронічний надлишок пролактину в цей період, є можливим чинником подальшої дисфункції гіпоталамусу, що матиме наслідком порушення основних ланок регуляції репродуктивної та ендокринної систем [1, 24]. Прикладом цього є формування гіпотиреозу у підлітків із ановуляторними менструальними циклами [68]. Лабільність ЦНС підлітків на тлі підвищеного рівня пролактину, відзначають багато дослідників, при цьому наголошуючи на його властивість збільшувати чутливість організму дівчинки до несприятливих епігенетичних впливів [53, 161, 169].

Науковцями світу відзначається велике значення психологічних чинників, як найбільш потужних і поширених природних стимулів, що впливають на регуляцію різних ендокринних функцій, а ланкою, що поєднує лімбічну та ендокринну системи є моноаміни та нейропептиди. Становлення репродуктивної системи у підлітковому віці, безумовно, залежить від збалансованості цих моноамінів у ЦНС [93, 162].

В умовах сьогодення широко досліджується зміна секреції ГнРГ під впливом нейромедіаторів і опіоїдів, та їх метаболітів [25, 31]. Основними нейромедіаторними субстанціями є нейропептиди, амінокислоти, моноаміни. Нейромедіатори є провідними регуляторами репродуктивної системи

[129]. Сучасне вивчення механізмів порушення менструального циклу з позиції вегето-гормональних взаємозв'язків, широко обговорюється науковою спільнотою, та спонукає до розробки патогенетично обґрунтованого діагностичного пошуку профілактики та лікування гінекологічних захворювань у дівчат-підлітків.

Гіперандрогенія (ГА) – один із основних компонентів СПКЯ. Частота розповсюдженості гіперандрогенних станів у дівчат-підлітків становить 4,0–7,5% [6, 72]. Занепокоєння викликають доведені андрогенасоційовані ускладнення, до яких належать метаболічні розлади, цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання та порушенням репродуктивної функції в майбутньому [10, 16].

Метаболічна дисфункція у підлітків часто поєднується з ожирінням [20, 155]. Це створює замкнене коло гормонально-обмінно-імунних розладів, із домінуванням андрогенів, адже периферична конверсія андрогенів в естрогени відбувається переважно в жировій тканині. Внутрішній (вісцеральний жир) характеризується метаболічною активністю: активний ліполіз призводить до вивільнення жирних кислот, та зростання продукції прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-6, лептину, резистину), які у свою чергу сприяють розвитку інсулінорезистентності [2]. Підвищення рівня жирних кислот за допомогою фактора некрозу пухлини (ФНП), викликає фосфорилування серину в інсуліновому рецепторі, і як наслідок, порушення механізму його активації і формування інсулінорезистентності. Надлишок вільно циркулюючих жирних кислот здатний приводити до підвищення рівня андрогенів за рахунок фосфорилування цитохрому P450c17, у результаті чого активується 17,70-ліази, і синтез андрогенів відбувається по шляху підвищеної продукції андростендіону, дегідроепіандростендіону (ДГЕА) і тестостерону [2, 149].

Досліджуючи механізми формування СПКЯ, Ю.В. Сульская (2018), відзначає важливу роль інсулінорезистентності, яка формується на тлі

гіперінсулінемії в патогенезі СПКЯ [42]. С.О. Дубровина (2016), вказує на зв'язок зростання рівня інсуліну, ЛГ із стимулюванням синтезу андрогенів [18].

Е.Н. Кирилова (2020) відзначає непряму дію гіперінсулінемії при формуванні інсулінорезистентності через зниження синтезу білків, які зв'язують два типи інсуліноподібних фактори зростання (ІФР-1) [21]. Науківці відзначають пригнічувальний вплив інсуліну на ГЗСС [18, 124]. Результатом цього є зростання рівня вільних андрогенів (зокрема тестостерону), з його блокувальним впливом на фолікулогенез, що реалізується менструальною дисфункцією [30, 50]. У своєму літературному огляді О.В. Панарина та співавтори (2017) відзначають особливу роль жирової тканини у формуванні СПКЯ у підлітків [30]. Порухення менструального циклу і надмірне виробництво андрогенів у організмі жінки тісно пов'язані з ожирінням. Підвищений рівень жирової тканини сприяє загостренню інсулінорезистентності (ІР) і зниженню ГЗСГ, які згодом підвищують вироблення андрогенів. Жирова тканина містить ключові ферменти, що беруть участь в синтезі стероїдів, що додатково стимулює секрецію андрогенів [143]. Дослідники пов'язують це із фізіологічним стрімким зростанням секреції і метаболізму андрогенних стероїдів, що обумовлене активацією функції кори наднирників [71]. Дослідження адипоцитів пацієток з СПКЯ, в порівнянні із адипоцитами здорових жінок, виявило більш виразне пригнічення процесу перенесення глюкози під впливом прозапальних цитокінів, та зниження ліпопротеїнової ліпазної активності, індукованої катехоламінами, що в кінцевому результаті, завдяки дії ароматаз у адипоцитах, порушувало позагонадний синтез естрогенів і андрогенів на користь останніх. Саме завдяки дисфункції у системі адипоцитів можливе формування периферійної резистентності до інсуліну, що призводить до маніфестації клінічних проявів СПКЯ. Таким чином формується хибне коло ендокринно-

метаболических розладів, що збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, патології ендометрія [50].

Інсулінорезистентність призводить до активації рецепторів до інсуліну, які локалізовані в гіпофізі, що за даними дослідників, веде до зростання продукції гонадотропінів шляхом впливу на нейротрансмітери гіпоталамічної ділянки [112]. Зв'язок збільшеної активності інсуліну та підвищеного рівня IGF-1 виявляється у сприянні синтезу андрогенів за рахунок збільшення виробництва і дії ЛГ [170]. І навпаки, зниження чутливості печінки до інсуліну перешкоджає виробленню глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), тим самим збільшуючи периферичну концентрацію андрогенів [146]. Синтезу стероїдів яєчниками додатково сприяє інсулінорезистентність, яка, як було показано, посилює активність ферментів цитохрому (P450c17 і P450scc) [159]. Тому у формуванні СПКЯ ІР займає чільне місце.

За даними деяких авторів, у пацієток із полікістом яєчників, ІР може не супроводжуватися ожирінням [91]. Стосовно підліткового віку, дослідники вказують на те, що дівчатка мають більш високі рівні гормону росту та IGF-1, які, як вважається, зумовлює інсулінорезистентність [60]. Автори відзначають різну чутливість тканин до дії інсуліну: зокрема тканини печінки, жирової тканини і скелетних м'язів часто менш чутливі до інсуліну, тоді як наднирники і яєчники – навпаки.

При ПМЦ в пубертатному періоді, яке часто зустрічається у підлітків з СПКЯ, багато дослідників відзначають активацію системи гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, яка проявляється підвищенням рівня андрогенних гормонів [96, 174, 181].

Велику роль у формуванні СПКЯ у підлітків дослідники відводять впливу хроніостресу, переїданню, стану навколишнього середовища, які можуть сприяти переходу фізіологічної дії андрогенів в патологічну гіперандрогенію (ГА) і, в підсумку, привести до формування полікістозу

яєчників [43, 88, 108, 177, 182]. Підвищений рівень ЛГ стимулює надмірний синтез андрогенів, які не можуть бути належним чином перетворені в естрогени. Зниження концентрації ФСГ в поєднанні з недостатнім виробленням естрогену не підтримує дозрівання домінантного фолікула, що призводить до ановуляції і, як наслідок, порушення менструального циклу [125]. Більш того, підвищена продукція ЛГ стимулює клітини теки в яєчниках, щоб запустити синтез ферментів P450_{scc}, P450_{c17} і 3 β -HSD, які ще більше збільшують секрецію андрогенів [66]. Крім того, зниження рівня ФСГ знижує перетворення андрогену в естроген і, таким чином, зупиняється дозрівання безлічі незрілих фолікулів. Ці фолікули характеризуються проліферацією тека-тканини і скупченням рідини всередині незрілого фолікула, що призводить до характерної кістозної дегенерації яєчників, яке при УЗД описується як намисто [100]. ГІ хронізує процес кістозної зміни яєчників. Авторами відзначається зростання рівня антимюллерова гормона (АМГ) при СПКЯ, що у свою чергу теж виступає додатковим чинником зупинки розвитку фолікулів, ановуляції та ПМЦ [140]. Таким чином, всі вище означені ланки формування СПКЯ, вказують на багатofакторне тло цього захворювання, з генетичною детермінованістю порушень гонадотропної регуляції, гіперандрогенією, інсулінорезистентністю, дисфункцією в системі нейромедіаторів та адипоцитів та інш. У той же час багато питань залишаються відкритими і є предметом для проведення подальших досліджень.

1.3 Діагностика синдрому полікістозних яєчників у підлітковому віці

Діагностика синдрому полікістозних яєчників складне і надзвичайно дискусійне питання сучасної ендокринологічної та гінекологічної наук. Багатьма дослідниками з цієї проблеми СПКЯ не вважається

як діагноз, притаманний для встановлення у підлітковому віці [8, 40]. Такий науковий підхід пояснюється бажанням уникнути гіпердіагностики і невиправданих терапевтичних заходів у дівчат-підлітків, тому до 18 років вони вважають доцільним використовувати термін «СПКЯ, що формується» [97, 123].

Та зважаючи на світову тенденцію до бажання ранньої профілактики ускладнень здоров'я жінки, пов'язаних із СПКЯ, проведено багато досліджень щодо маркерів ранньої діагностики майбутнього порушення фертильності при СПКЯ [7, 27, 37]. У своєму дослідженні, Е.М. Богатырева та співавтори (2018) відзначають, фактором високого ризику зниження дітородного потенціалу при СПКЯ є підвищення індексу вільного тестостерону [6]. Зростання його понад 36 ум. од. є фактором майже 10-кратного зниження фертильності у дівчаток-підлітків з точністю прогнозу 92,8%. Автори вказують, що цей критерій може слугувати біохімічним маркером гіперандрогенії і репродуктивних негараздів у майбутньому.

Світовими консенсусами (2003, 2015) визнана можливість встановлення цього діагнозу у підлітків [83, 173]. Згідно цих документів, діагноз СПКЯ визначається при клінічному та лабораторному підтвердженні гіперандрогенії при наявності постійної олігоаменореї, наявності гірсутизму. Наголошується, що при цьому потрібно виключити такі стани як вагітність, гіпоталамічні форми аменореї, включаючи функціональну аменорею; первинну яєчникову недостатність; андроген-продукуючі пухлини, синдром Кушинга, акромегалію, форми вродженого дефіциту кори надниркових залоз (дефіцит 11 β -гідроксилази, дефіцит 3 β -гідроксістероїддегідрогенази). У консенсусах робиться акцент на тому, що ановуляторні симптоми і морфологічні ознаки полікістозних яєчників в підлітковому періоді не є підґрунтям для діагнозу, оскільки це може бути відображенням фізіологічного етапу репродуктивного дозрівання.

Іншими дослідниками зазначається, що для встановлення діагнозу СПКЯ у дівчат-підлітків, необхідні наступні критерії: менструальна дисфункція, гіперандрогенія з клінічними проявами гірсутизму та сонографічна картина яєчникового полікістозу [10].

Як показує аналіз літературних джерел, біохімічне підтвердження ГА у підлітків – головний маркер СПКЯ. Як відомо, жіночі статеві гормони синтезуються через складну систему ферментів цитохромового ряду із андрогенів [19, 49]. Головними андрогенами жіночого організму є дегідроепіандростерон і його сульфат (ДГЕА і ДГЕА-С), андростендіон (Ан), 4-андростендіон, 5-андростендіол, тестостерон (Т) і 5 α -дегідротестостерон (ДГТ) [52]. Синтез андрогенів у жінок відбувається у текальній тканині яєчників, сітчастій зоні наднирникових залоз, а при вагітності в плаценті. Периферійний їх метаболізм здійснюється у шкірі, печінці, м'язах та адипоцитах. Як вказують автори, регулятором цих процесів є ЛГ [38]. Джерелом для синтезу стероїдів у організмі жінки є холестерин, який під дією ферментів: 20,22 десмолаз перетворюється у прегненолон, далі з нього відбувається синтез стероїдів, як наднирникового так і яєчникового походження, в залежності від шляху синтезу – 5 Δ або 4 Δ . При 5 Δ шляху синтезуються наднирникові андрогени, при 4 Δ – яєчникові. Як вказують Ю.Є. Доброхотова і співавтори (2015), схожість шляхів біосинтезу стероїдних гормонів, більш за все, пов'язана із походженням яєчників та наднирникових залоз із спільного зачатка [17]. Різниця полягає у ферментному забезпечення процесу біосинтезу: у корі наднирникових залоз відзначається недостатність 17-кеторедуктази, а в статевих залозах – 21-гідроксилази та 11-гідроксилази, які потрібні для синтезу глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів. Із нього по 5 Δ або 4 Δ шляху відбувається синтез стероїдів: 5 Δ шлях передбачає перетворення прегненолону в 17-гідроксипрегненолон, далі в дегідроепіандростерон під впливом 17- α -гідроксилази. 4 Δ шлях: прегненолон перетворюється

в прогестерон під впливом 17- α -гідроксилази, далі в 17-гідрокси-прогестерон під впливом 17- α гідроксилази (з 17,20 ліазною активністю), далі в андростендіон. Конверсія Δ^5 в Δ^4 стероїди відбувається під впливом 3 β -гідроксистероїддегідрогенази. Подальший синтез відбувається під дією 17 β -гідроксистероїддегідрогенази, ароматази, 21-гідроксилази: синтезуються тестостерон, естрон, 11-дезоксикортизол, 11-дезоксикортикостерон. Надалі тестостерон під дією 5- α -редуктази перетворюється в ДГТ, який у свою чергу в естрон; або під дією ароматази – в естрадіол. Естрон під дією 17 β -гідроксистероїддегідрогенази перетворюється в естрадіол. 11-дезоксикортизол під дією 11 β -гідроксилази – в кортизол; конверсія кортизол-кортизон відбувається під дією 11 β -гідрокортикостероїд дегідрогенази 2-го типу. 11-дезоксикортикостерон під дією 11 β -гідроксилази \rightarrow кортикостерон під дією 18-гідроксилази \rightarrow 18-ОН кортикостерон \rightarrow під дією 18-оксидази \rightarrow альдостерон [17]. Вказані шляхи біотрансформації стероїдних гормонів забезпечують периферичну трансформацію яєчникових і надниркових гормонів, та синтез біологічно-активних андрогенів Т, та ДГТ [33].

Цим пояснюється периферична трансформація яєчникових і надниркових гормонів, яка призводить до клінічно-активних андрогенів: із ДГЕА та ДГЕА-С в Т, ДГТ, Ан і в разі їх домінування, до клінічної маніфестації ознак гірсутизму [54]. Зокрема, при взаємодії ДГТ з рецепторами сально-волосяного фолікула, провокується розвиток акне та гірсутизму в андрогенчутливих частинах тіла жінки [38].

Рецепторність гранульозних клітин яєчника теж залежить від від концентрації андрогенів в організмі: у низьких концентраціях вони здатні підсилювати процес ароматизації андрогенів у естрогени, а при збільшенні рівня андрогенів, навпаки преантральні гранульозні клітини через 5 α -редуктазу сприяють утворенню андрогену, який не може конвертуватись в естроген, оскільки гальмується ароматазна активність.

У відповідь на ці зміни, пригнічується секреція ФСГ і утворення рецепторів ЛГ, зупиняється розвиток фолікула, відбувається його атрезія [17, 174]. Порушення фолікулогенезу призводить до ациклічності менструального циклу.

За рекомендаціями PCOS (2018), визначення біохімічної ГА найбільш доцільне в діагностиці синдрому полікістозних яєчників [4]. При цьому зазначається, що рутинне визначення рівня антимюллерова гормону (АМГ) з метою постановки діагнозу СПКЯ не використовується. При цьому відзначається, що підвищений в 2–3 рази рівень АМГ при СПКЯ може бути причиною фолікулярної резистентності до ФСГ у яєчниках, що дає поштовх до досліджень по зниженню рівня АМГ для подолання безпліддя при СПКЯ [4]. Автори рекомендацій PCOS (2018), вказують на те, що визначення рівня вільного тестостерону є достовірним лише при використанні рідинної або екстракційної хроматографії чи мас-спектрометрії. При неможливості використання цих методів, рекомендовано визначення індексу вільних андрогенів або індексу вільного тестостерону. Стосовно показників андростендіону і дегідроепіандростерону сульфату їх рекомендується визначати для встановлення надниркового джерела андрогенного, якщо показники Тзаг та Твільн у межах норми. При інтерпретації результатів дослідження потрібно орієнтуватися на референтні показники лабораторії, де проводилося дослідження. Визначення 17-гідроксіпрогестону (17-ОН), рекомендовано проводити у ранню фолікулярну з метою діагностики вродженої дисфункції кори надниркових залоз. Показник 17-ОН більше 10 нмоль/л свідчить про вроджену дисфункцію кори надниркових залоз. Показник 2–10 нмоль/л рекомендовано розцінювати як «сіру» зону, та рекомендовано виконувати вечірню пробу з сінакеном. Кортизол в слині потрібно вихначати о 23.00 – для скринінгу синдрому, або хвороби Іценко-Кушинга [107]. Гормони щитоподібної залози теж рекомендовано

визначати з метою діагностики тиреоїдної дисфункції [77], як причини гіперандрогенії.

Не має однаковості щодо цінності АМГ, як маркера СПКЯ. АМГ – це димерний глікопротеїн, який належить до сімейства трансформуючого фактора зростання. Продукується клітинами гранульози яєчників, тому його показник відображає кількість преантральних і антральних фолікулів різних стадій дозрівання – від преантральних до антральних, адже його вироблення триває до досягнення фолікулом діаметра 8 мм [40]. При збільшенні числа антральних фолікулів продукція АМГ зростає, і тому його рівень в сироватці при СПЯ виявляється підвищеним.

У роботі А.В. Московкина та співавторів (2017) вказується на можливість використання АМГ в якості діагностичного критерію у випадках диференційної діагностики між СПКЯ та транзиторною яєчникомовою гіперандрогеновою дисфункцією, яка має в майбутньому зворотній характер [27]. Цю ж думку підтримують В.М. Mohammad, М.А. Seghinsara (2017), відзначаючи кореляцію між сироватковим вмістом АМГ та полікістозною структурою яєчників при СПКЯ [141].

У заключенні ж оновленого міжнародного консенсусу: патофізіологія, діагностика та лікування синдрому полікістозних яєчників у підлітковому віці (2017), вказується на недоцільність визначення АМГ, як маркера СПКЯ у підлітковому віці [113].

У липні 2018 року Centre for Research Excellence in PCOS (Австралія) громадськості були представлені нові рекомендації, засновані на доказових даних в області СПКЯ – International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS, 2018). Ці рекомендації базуються на раніше існуючих критеріях встановлення СПКЯ у жінок: Національного інституту здоров'я (NIH) США (1990), які були переглянуті в 2012 році; узгоджених критеріях

ASRM і ESHRE, Роттердамських критеріях (2003 р.) та критеріях Товариства з гіперандрогенії і СПКЯ (AE-PCOS Society) [4]. Вказівки спрямовані на розробку дієвих програм управління ризиками СПКЯ починаючи з підліткового віку (Ризик-менеджмент), які продовжать життя і поліпшать її якість. Рекомендованими діагностичними маркерами СПКЯ визнані наступні: дисфункція яєчників (ановуляція), гіперандрогенія (клінічна і/або біохімічна); ультразвукові ознаки полікістозно-змінених яєчників [4]. І хоча з приводу включення УЗ ознак полікістозу яєчників в постановку діагнозу СПКЯ у підлітків, думки вчених іноді мають неоднозначний підхід, важливість цього діагностичного методу не викликає сумнівів [6, 7, 46, 105].

Незаперечно, УЗД є важливим діагностичним методом в постановці діагнозу СПКЯ. Як діагностичний критерій СПКЯ УЗД вперше було визнане на міжнародному симпозіумі об'єднаної робочої групи Європейського товариства репродукції і ембріології людини і Американського товариства репродуктивної медицини (2003) [51, 173]. При цьому чітко вказувалися специфічні УЗД-ознаки СПКЯ: обсяг яєчників $(Д \times Ш \times П) \times 0,523 > 10 \text{ см}^3$, площа яєчників $(Д \times Ш \times 0,8) > 5,5 \text{ см}^2$, число фолікулів $> 12-15$ діаметром 2–9 мм [173]. Дослідники з проблеми інструментальної діагностики СПКЯ в підлітковому віці відзначають надзвичайну мінливість УЗ картин структури яєчників у цей період, оскільки як розмір, так і обсяг яєчників підлітка більше, ніж у дорослих. Це призводить до широкої дискусії щодо доцільності використання сонографії у постановці діагнозу [101]. Попередні дослідження показали, що 26% дівчаток, які перебувають в період статевого дозрівання, демонструють ознаки множинних фолікулів яєчників [99], що у дорослого вказує на СПКЯ. При цьому зазначаючи, що при обстеженні дівчаток частіше використовується абдомінальне УЗД, інформативність якого може бути обмежена надмірною вагою, метеоризмом [3]. Незадо-

вільність результатів трансабдомінального сканування у підлітків може бути пов'язана із тим, що при наповненому сечовому міхурі акустичне вікно, що забезпечує візуалізацію внутрішніх органів, збільшує відстань між датчиком і об'єктом дослідження, та як наслідок призводить до некоректних оцінок структури органів в зоні інтересу, та ускладнює інтерпретацію отриманих даних [25]. Тому трансабдомінальне двомірне (2Д) ультразвукове дослідження (УЗД), що використовується для уточнення причини порушень менструального циклу дівчаток-підлітків шляхом оцінки стану внутрішніх статевих органів, не має сенсу, через неможливість правильно виміряти обсяг яєчників і якісно і детально вивчити їх ехоструктуру. Опубліковано деталізоване керівництво для фахівців УЗ-діагностики СПКЯ.

Аналіз рекомендацій PCOS (2018) демонструє наступне: є застереження, яке говорить, що ультразвук не повинен використовуватися як основний критерій для діагностики СПКЯ у жінок раннього репродуктивного віку із терміном менше восьми років після менархе, через мультифолікулярну будову яєчників у підлітковому віці [4]. При цьому зазначається можливість проведення трансвагінального ультразвукового дослідження у сексуально активних жінок, при підозрі на СПКЯ при їх згоді. Рекомендовано підраховувати всі фолікули діаметром від 2 до 9 мм, та вимірювати обсяг яєчників, оцінювати товщину і структуру ендометрія у групах ризику по СПКЯ (своєчасна діагностика його патології). Рутинне вимірювання товщини ендометрія всім жінкам з СПКЯ не рекомендується. Вказується значення класу сонографічної апаратури для діагностування СПКЯ. При використанні сучасних ендовагінальних ультразвукових датчиків частотою 8 МГц, поріг для СПКЯ – кількість фолікулів у яєчнику ≥ 20 і/або обсяг яєчника ≥ 10 мл з двох сторін при відсутності лютеїнової кісти або домінантних фолікулів. При виявленні домінантного фолікула (більше 10 мм в діаметрі) або жовтого тіла ультразвукове

дослідження потрібно повторити в наступному циклі. При використанні ультразвукових апаратів частотою менш 8 МГц, та при абдомінальному скануванні, поріг для СПКЯ – обсяг будь-якого яєчника ≥ 10 мл (без підрахунку кількості фолікулів). Також у рекомендаціях PCOS (2018) відзначається, що використання трансвагінального доступу більш доцільно виконувати в ранньої фолікулярну фазу, а при оліго /аменореї – в будь-який час або на 3-5-й дні після менструації, індукованої прогестероном. Наголошується, що для пацієнок з нерегулярними менструальними циклами і гіперандрогенією саме УЗД допомагає визначити фенотип СПКЯ.

Метод магнітно-резонансної томографії є потенційно більш точним при оцінці стану яєчників, однак трансабдомінальне УЗД поки залишається основним інструментом діагностики у підлітків [157]. Та приймаючи до уваги важливість своєчасного діагностування цього грізного захворювання, діагностичний пошук використання різних методик триває. Так, останнім часом, з'явилися поодинокі повідомлення про використання трансректального доступу при виконанні сонографічного пошуку маркерів СПКЯ [13].

Таким чином, підводячи підсумок вище наведеного, можна зробити висновок, що не зважаючи на розмаїття діагностичних підходів до вирішення проблеми СПКЯ, на сьогодні не існує однозначних критеріїв встановлення щодо СПКЯ у дівчаток підліткового віку.

1.4 Клінічна картина синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків

Клінічними проявами СПКЯ у дорослих жінок вважається гіперандрогенія, олігоановуляція, олігоаменорея, гіперплазія ендометрія, безпліддя, порушення толерантності до вуглеводів, дисліпідемія, депресія

та тривожність, апное уві сні та неалкогольна жирова дистрофію печінки [75, 175]. Визначення аналогічних ознак СПКЯ у підлітків виявляється особливо складним, оскільки типові прояви гіперандрогенії та оліго-ановуляції виникають природним чином як частина фізіологічного процесу статевого дозрівання [158]. Дійсно, клінічні прояви надлишку андрогенів, такі як гірсутизм і вугрі, зазвичай спостерігаються у здорових дівчаток-підлітків. Крім того, порушення менструального циклу протягом перших двох років після менархе вважається фізіологічним, оскільки гормональні зміни, що регулюють репродуктивне дозрівання, вимагають часу для нормалізації [37].

Надлишок андрогенів спостерігається у 80% пацієнтів з СПКЯ з гірсутизмом, алопецією або акне [167]. Гірсутизм, який описується як наявність надмірної кількості кінцевих волосків, частіше спостерігається в нижній половині обличчя, особливо на підборідді, шиї і бакенбардах. Крім того, іноді це спостерігається в області живота, попереку, внутрішньої поверхні стегон і навколо сідничної області. Поступовий розвиток гірсутизму позитивно корелює зі збільшенням ваги [105]. Клінічно серйозність цієї особливості можна оцінити за допомогою модифікованої системи балів Феррімана Галлвея, яка включає оцінку одинадцяти різних ділянок тіла на предмет наявності гірсутизму. Кожній з цих частин тіла присвоюється бал від 1 до 4, де 1 означає відсутність видимого кінцевого росту волосся, а 4 – надмірний гірсутизм. Якщо підсумкова оцінка більше 8, значить, гірсутизм присутній [130, 167]. Дерматопатія при СПКЯ тісно пов'язана з гіперандрогенізмом, та все ж, як вказують автори, вона не вважається визначальною ознакою СПКЯ, коли виявляються без інших ознак СПКЯ, оскільки акне-елементи можуть бути фізіологічним проявом у період статевого дозрівання [135].

Нерегулярний менструальний цикл відображає ановуляцію, хронізація якої вказує на СПКЯ [151]. А.Н. Рое та співавтори (2011) діагносту-

вали СПКЯ у 9% дівчаток з регулярним менструальним циклом, у 28% – с нерегулярним (22–42 дні), та у 45% випадків – відзначена позитивна кореляція із біохімічними показниками андрогенів [157]. У зрілому віці пацієнти можуть зазнавати труднощів із зачаттям дитини або завершенням вагітності до терміну, про що свідчить зареєстрований показник викиднів в 30-50%. Це можна пояснити зупинкою розвитку фолікулів і відсутністю домінантного фолікула для овуляції [134]. Для підлітків порушення менструального циклу по типу оліго-аменореї стають підставою у плані формування СПКЯ при відсутності тенденції до нормалізації циклу після півтора-двох років після менархе [37, 92].

Як вказують автори, діагностика СПКЯ у підлітків в умовах сьогодення залежить від доказовості у них овуляторної дисфункції та надлишку андрогенів [158]. Ознаками овуляторної дисфункції є: міжменструальні інтервали > 90 днів навіть у перший рік після менархе; постійні менструальні інтервали < 21 чи > 45 днів через два та більше років після менструального дебюту, відсутність менструації до 15-річного віку чи після двох-трьох років телархе [133].

Дискутуючи значення тих чи інших критеріїв діагностики та клініки СПКЯ у підлітковому віці, дослідники єдині у висновку, що раннє виявлення захворювання і асоційованих з ним метаболічних порушень дозволяє вирішити серйозні проблеми пубертатного віку і попередити формування безпліддя, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу у майбутньому цих жінок [5, 67].

Стосовно значення порушення менструальної циклічності в постановці діагнозу СПКЯ, відзначається, що не можна вважати аномальним, менструальний цикл протягом першого року після менархе, оскільки це може бути частиною особливостей перехідного пубертатного періоду. Більш насторожуючим у цьому аспекті є нерегулярний менструальний цикл з тривалістю менше 21 чи більше 45 днів в період від одного до

трьох років після менархе, понад трьох років після менархе до перименопаузи: < 21 або > 35 днів або < 8 циклів на рік; після одного року після менархе або понад 90 днів на один цикл; первинна аменорея у віці 15 років або понад трьох років після телархе (розвитку молочних залоз) [4, 151].

Аналізуючи стан проблеми СПКЯ та визначення фенотипів, хотілося б зазначити, що за Роттердамськими критеріями (2003) воно було визнане як доцільне, далі багатьма товариствами по вивченню проблеми СПКЯ характеризувалося як дискусійне, і наразі за останніми рекомендаціями (2018р), є обов'язковим [4]. При цьому надається наступне визначення фенотипів: фенотип А: гіперандрогенія і/або гіперандрогенемія + овуляторна дисфункція (ановуляція) + УЗД зміни (повний фенотип); фенотип В: гіперандрогенія і/або гіперандрогенемія + овуляторна дисфункція (ановуляція); фенотип С: гіперандрогенія і/або гіперандрогенемія + УЗД зміни; фенотип D: гіперандрогенія і/або гіперандрогенемія + овуляторна дисфункція (ановуляція) + УЗД зміни.

Провівши обстеження 139 дівчаток-підлітків віком 13–19 років із початковим синдромом полікістозних яєчників, Е.В. Шереметьєва (2012) відзначила, що домінуючим при СПКЯ у дівчаток-підлітків виявився «Ановуляторний» фенотип – 55,4% (n=77), «класичний» фенотип був представлений у 25,9% (n=36), «неандрогенними» – у 13,7% (n=19), «овуляторний» – у 5% (n=7) [48].

У дослідженні F. Fruzzetti та співавторів (2020), яке стосувалося визначення фенотипів СПКЯ у підлітків та молодих дорослих середземноморських жінок з можливим СПКЯ, було вивчено 109 дівчат у віці від 13 до 19 років. Усі пацієнтки мали гінекологічний вік понад двох років. 63 пацієнтки були підлітками (3-5 років після менархе), тоді як 46 пацієнтів були молодими (6-9 років після менархе). Діагностика різних фенотипів СПКЯ (А, В, С, D) проводилася за Роттердамськими

критеріями (2003). Порівняння представництва фенотипів у дівчаток із СПКЯ з такими дорослих жінок, які страждають СПКЯ, показало, що в тих значно частіше, ніж у дівчаток-підлітків, зустрічається «класичний» і значно рідше «Ановуляторний» фенотип. Так фенотип А був діагностований у (73,4%), фенотип В (21,1%). Лише у кількох пацієнтів був фенотип С (4,6%) або фенотип D (0,9%). Авторами не встановлено відмінностей між різними фенотипами СПКЯ у дівчаток-підлітків по більшості клінічних і гормональних показників, включаючи інсулін, лептин, показники інсуліно- і лептинорезистентності, за винятком відносно нормальних значень загального тестостерону при «неандрогенними» і пролактину при «ановуляторному» фенотипах [100]. Це надало можливість висловити припущення, що у підлітків та молодих дорослих жінок із СПКЯ прогресуванням віку не змінюється поширеність та особливості основних фенотипів СПКЯ. Це передбачає, що Роттердамські критерії можуть застосовуватися також у підлітків для діагностики СПКЯ, принаймні у тих, хто має 2 і більше років від менархе [74].

Е.П. Хащенко та співавтори (2017), досліджуючи фенотипи СПКЯ у підлітків зазначають різне гормональне забезпечення їх організму в залежності від форми захворювання [45]. Автори висловлюють думку щодо доцільності диференційованого ведення дівчаток-підлітків з різними фенотипами СПКЯ.

Багатьма дослідниками проблеми СПКЯ рекомендується розпочинати лікування у групах ризику по СПКЯ щонайраніше. Особливо важливим в профілактиці ускладнень СПКЯ є формування диспансерної групи, або групи ризику, при підозрі на СПКЯ [11]. Тому диференційна діагностика СПКЯ у підлітків має особливе значення для подальшого визначення терапевтичних підходів. Оскільки патофізіологічні зміни яєчників при СПКЯ є результатом впливу порушень у роботі як ендокринних органів, так і метаболічних процесів, описані вище діагностичні

характеристики можуть відповідати декільком патологічних станів. Диференціальний діагноз СПКЯ включає гіпотиреоз, вроджену гіперплазію наднирників (ВГК), синдром Кушинга та гіперпролактинемію. Як зазначає М.Т. Sheehan (2004) у своєму дослідженні, анамнез пацієнта, фізичне обстеження, а також результати біохімічних досліджень та візуалізації повинні бути розглянуті таким чином, щоб виключити ці альтернативні діагнози [165]. Загальні клінічні ознаки, які спостерігаються як при СПКЯ, так і при гіпотиреозі, включають різні порушення менструального циклу і дисфункціональні маткові кровотечі. Щоб виключити гіпотиреоз, лікар повинен дослідити у пацієнта рівень ТТГ, значення якого було б нормальним при СПКЯ і значно підвищеним при гіпотиреозі. Як при синдромі Кушинга, так і при вродженій гіперплазії кори наднирників (ВГКН) характерною ознакою є стан підвищеної секреції кортизолу. З огляду на тісно пов'язані шляхи синтезу стероїдних гормонів у наднирникових залозах і яєчниках, не дивно, що обидва ці стани мають загальні клінічні ознаки з СПКЯ. Перший проявляється центральним ожирінням, аменореєю, високим кров'яним тиском і гірсутизмом, а другий характеризується надлишком андрогенів, порушенням менструального циклу і гірсутизм. Підвищений 24-годинний тест кортизолу вказує на синдром Кушинга та спростовує діагноз СПКЯ, при якому тест є нормальним [34]. Присутність ВГКН підтверджується, коли рівень циркулюючого 17-гідроксипрогестерона перевищує 500 нг/дл. Будь-яке значення нижче 200 нг/дл виключає цей діагноз. Гіперпролактинемія, яка має спільні риси галактореї з СПКЯ, вважається більш вірогідною, коли вимірний рівень пролактину перевищує 200 мкг/л [122]. У підлітків і дорослих жінок з ВГКН питання про внесок гетерозиготності CYP21A2 в патогенез СПКЯ недавно розглядалося декількома групами дослідників. При цьому науковці прийшли до висновку, що при СПКЯ та у дівчаток, жінок, підлітків і жінок з клі-

нічними симптомами надлишку андрогенів відзначається збільшення частоти CYP21A2 гетерозиготності [107, 145]. Автори зазначають, що також в когорті гетерозиготних жінок, при збільшенні середніх значень стимульованого АКТГ 17-ОНР, відзначалися мутації с.1683G > T (p.Val281Leu) [145, 168]. Це відкриття підтверджує вже встановлене думку про те, що носії легкої міссенс-мутації с.1683G > T (p.Val281Leu) демонструють більш високі значення 17-ОНР, стимульовані АКТГ, і більш високі показники будь-якого СПКЯ [54].

Таким чином, клінічну гіперандрогенію, яєчникову ановуляторну дисфункцію, гіперандрогенну дерматопатію, метаболічні порушення, визначати як маркери СПКЯ можна лише після виключення наявності коморбідних станів за допомогою сучасних валідованих аналізів високої точності [150].

1.5 Сучасні аспекти терапії синдрому подікістозних яєчників у дівчат-підлітків

Не дивлячись на активний інтерес науковців світу до терапії СПКЯ, в умовах сьогодення не існує єдиної чіткої тактики лікування. Початок третього тисячоліття, який позиціонує СПКЯ як глобальну проблему соматичного здоров'я, пов'язаного із змінами ендокринно-метаболічного статусу, та зростанням серцево-судинного і онкологічного ризику у жінок, лікарська СПКЯ тактика поєднує інтегровані підходи до подолання проблеми [81, 113].

Згідно рекомендаціями Настанови з діагностики та лікування СПКЯ у дівчат-підлітків (2020), першоплановим заходом є модифікація способу життя [151]. Це передбачає зміну характеру та якості харчування, збільшення рухливості, дотримування режиму сну тощо. Мета – досягти зниження ваги у підлітків із ожирінням та інсулінорезистентністю [104,

139]. Раннє втручання у спосіб життя дівчинки-підлітка необхідне для того, щоб запобігти надмірному набору ваги, та попередження розвитку ожиріння, яке, як вказують автри є тригером метаболічних розладів та психологічних захворювань у підлітків із СПКЯ [128, 147]. Багато-дисциплінарна модель допомоги підліткам з СПКЯ та надмірною масою та із залученням дієтолога, медичного психолога та ендокринолога показала, що поведінкове втручання посилює втрату ваги в поєднанні з дієтичним втручанням порівняно з тим, що отримують окремі поради [20, 103]. Як вказують автори, втручання у спосіб життя (дієта, фізична активність та поведінка) та плацебо протягом 24 тижнів, мало певні переваги у підлітків із СПКЯ [63].

Дані, опубліковані Мю Goss та співавторами (2014), свідчать, що жінки з СПКЯ, які дотримувалися дієти із зниженою кількістю вуглеводів протягом восьми тижнів експерименту, продемонстрували ефективність дієтичних модифікацій в поліпшенні метаболічного синдрому, пов'язаного з СПКЯ. Всі учасники повідомили про втрату 3,7% жиру в організмі, що супроводжувалося підвищеною чутливістю до інсуліну [106]. Дієта з низьким глікемічним індексом (ГІ) також виявилася корисною при лікуванні СПКЯ, оскільки дослідження, що оцінювало її ефективність, показало, що 95% учасників, які отримували цю дієту, продемонстрували поліпшення регулярності менструального циклу. Цей ефект в поєднанні з підвищенням чутливості до інсуліну, служить на користь використання дієти з низьким глікемічним індексом (ГІ) для зменшення тяжкості синдрому [68]. Кількість споживаних насичених жирів також має бути обмежена, оскільки було показано, що надмірна кількість трансжирів негативно впливає на фертильність і підсилює інсулінорезистентність [169]. Подальші дані свідчать про введення регулярної фізичної активності в розпорядок дня пацієнтів з СПКЯ в спробі поліпшити пов'язані з ними симптоми. Дослідження, присвячене вивченню ефекту

регулярних вправ у пацієнтів з СПКЯ, показало, що 60% жінок в групі втручання продемонстрували поліпшення регулярності менструацій [161].

Приймаючи до уваги багатofакторну і складну природу СПКЯ, варіанти лікування включають широкий спектр як консервативних, так і інтервенційних методів.

Для фармакологічного лікування підлітків із СПКЯ, або у підлітків, яких вважають групою ризику по СПКЯ рекомендовано використання комбінованих оральних контрацептивних таблеток (КОК) та/або метформіну [151]. КОК зазвичай призначають підліткам для контрацепції та інших показань лікування дівчат із тимчасовими порушеннями менструального циклу які, ймовірно, переростають у різні фенотипи СПКЯ.

Ці варіанти лікування в основному націлені на ознаки і симптоми, пов'язані з порушенням різних ланок регуляції репродуктивної системи.

У дівчаток-підлітків і жінок, які не планують вагітність найближчим часом, терапія в основному спрямована на регуляцію ритму менструацій, усунення клінічних проявів ГА і попередження гіперпластичних процесів в органах-мішенях. Відповідно патогенезу захворювання виправданим є застосування комбінованих оральних контрацептивів [82]. Традиційне поєднання етинілестрадіолу і прогестагенів у складі КОК, націлене на пригнічення секреції ЛГ гіпофізом, що приводить до зниження оваріальної продукції андрогенів. Етинілестрадіол, у комбінації з прогестагеном, підвищує синтез ГЗСГ в клітинах печінки, знижує секрецію Т і андростендіону яєчниками. Прогестагеновий компонент конкурентно зв'язується з рецепторами андрогенів, надаючи антиандрогенну дію на тканини-мішені. КОК у поєднанні з метформіном можна розглядати у підлітків із СПКЯ при ІМТ > 25 кг/м², коли ізольований прийом КОК та зміна способу життя не досягають бажаних цілей. Ефективність такого поєднання підтверджується шістьма рандомізованими клінічними дослідженнями у дорослих жінок [171]. Хоча комбінація

метформіну та КОК пропонує додаткові переваги, вони не перевершили ефективність впливу КОК у поєднанні із модифікацією способу життя. Оскільки КОК у поєднанні з метформіном призводять до легких побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту, ці потенційні побічні ефекти потребують обговорення з підлітком та її родиною [151].

А.Г. Наджарян та співавтори (2019) засвідчили свій досвід лікування підлітків з СПКЯ та генетичними поліморфізмами (PPAR γ 2, CYP11A, AR, INS-VNTR). У дослідження були включені 20 пацієнок з класичним фенотипом СПКЯ, згідно Роттердамських критеріїв діагностики, віком від 15 до 18 років. Проведено клінічне обстеження до призначення мікродозованого КОК із дроспіреноном, та через 6 міс на тлі лікування. За результатами генетичного обстеження виявлено, що більшість пацієнок із СПКЯ мають схильність до гіперандрогенії у зв'язку з мутаціями в гені андрогенового рецептора і гена ферменту CYP11, а третина обстежених виявила схильність до метаболічних порушень, згідно поліморфізму гена INS-VNTR і мутації гена PPAR γ 2. За результатами дослідження авторами відзначено, що більшість пацієнок після 6-ти місяців терапії відзначили зниження росту волосся в нетипових для жінок місцях, достовірне зниження тестостерону і підвищення глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Авторами зроблено висновок про високу ефективність лікування гіперандрогенії у пацієнок з СПКЯ мікродозованими КОК, що містять дроспіренон, в режимі 24 \pm 4 [28]. И.Н. Гоготадзе та співавтори (2017) повідомили про позитивний ефект використання КОК із включенням дроспіренону та хлормадинона ацетату (ХМА) [11]. Автори відзначають, що ці препарати мають виражений комбінований антиандрогеновий ефект: поряд з гальмуванням синтезу оваріальних андрогенів, ще блокують андрогенові рецептори, пригнічують активність ферменту 5 α -редуктази. Хлормандинона ацетат (ХМА) поряд з цим пригнічує експресію андрогенних рецепторів. Тому ХМА доцільно використовувати при мішаному

генезі ГА. Як дроспіренон, так і ХМА метаболічно нейтральні, а ХМА має антиатерогенні властивості. Автори порівнюють вплив ХМА на систему гемостазу із впливом левоноргестрела. Метаболіти ХМА, будучи агоністами ГАМК-рецепторів і стимулюючи синтез ендорфінів в центральній нервовій системі та мають антидепресивний ефект і покращують якість життя підлітків [11].

Початок ХХІ століття ознаменувався завершенням відкритого багатоцентрового рандомізованого дослідження із використання КОК в пролонгованому режимі. Після чого, управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів (США, 2003), схвалило застосування левоноргестрел-містких комбінацій за схемою « 84/7». Така схема забезпечила зменшення частоти менструацій до чотирьох на рік, що обумовлене більш повноцінним гальмуванням секреції ФСГ та відсутністю фолікулярного росту, зниження негативного впливу проліферативних процесів на будову ендометрія [134].

Наразі не існує чітких рекомендацій з високим рівнем доказовості щодо складу КОК та часу їх використання безпечного для дівчат-підлітків із СПКЯ [151].

Тривале призначення антиандронової та контрацептивної терапії викликає дискусії з приводу побічних ефектів, що зумовлені підсиленням гіперінсулінемії, дисліпидемії, підвищуючи ризик розвитку серцево-судинних захворювань та інсулінонезалежного ЦД, а також сприяють підвищенню маси тіла [61]. При шестимісячній терапії ципротерона ацетатом у поєднанні з КОК відзначено тенденцію до збільшення маси тіла, дворазове зростання рівня інсуліну як натщесерце, так і на тлі глюкозо-толерантного тесту (ГТТ) після лікування [15].

У проведених більш пізніх в популяційних дослідженнях не виявлено негативної дії КОК на чутливість до інсуліну, але при виявленні дисліпидемії у хворих, вказана доцільність комбінації КОК з медикаментозною терапією гіперінсулінемії [105, 162].

Відзначаючи значну роль жирової тканини в позагонадному синтезі стероїдів, науковці вказують на доцільність поєднаних підходів у лікуванні жінок із СПКЯ та ожирінням за рахунок корекції метаболічних розладів. Найбільш вивченим є використання бігуанідів (метформіну), що пояснюється рекомендаціями його включення протоколи лікування СПКЯ [153]. Метформін підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну, знижує абдомінальне ожиріння (на 4%), дисліпидемію, рівень андрогенів, через 2-3 цикли нормалізується менструальний цикл. Метформін відноситься до класу бігуанідів, покращує утилізацію глюкози тканинами, сприяє зменшенню продукції глюкози в печінці а пригнічує її всмоктування в кишківнику.

Проведений мета-аналіз, який оцінював метформін проти КОК у підлітків із СПКЯ, який включав чотири РКД [57, 59, 94, 111] і показав, що метформін у дозі 1700–2000 мг на добу асоціюється із поліпшенням ІМТ, коли порівняно з КОК [56]. Не проводилось досліджень серед підлітків, що оцінювали ефекти різних доз метформіну.

Для лікування гірсутизму використовуються такі речовини, як спіронолактон, флутамід і ципротерон, які перешкоджають активності андрогенів на рівні рецепторів і мають антигірсудний вплив [138]. Важливим у комплексі терапевтичних заходів гіпертрихозу є різні методики косметичного видалення зайвого волосся. Не дивлячись на великий арсенал використовуваних препаратів, в останні роки увагу дослідників займає пошук альтернативних методів лікування СПКЯ, що дозволяють нормалізувати наявні гормональні порушення, розміри і структуру яєчників [36]. Занепокоєння науковців викликає можливе загострення ендокринопатій у майбутньому при використанні метаболічно активних препаратів в корекції дисметаболічних захворювань при СПКЯ у підлітків [118].

В умовах сьогодення у літературі все частіше зустрічаються приклади ефективного використання в гінекологічній практиці негормо-

нальних препаратів, що регулюють процеси неоангіогенезу і апоптозу [14]. Оскільки на сьогоднішній день все частіше СПКЯ розглядається як захворювання, викликане надлишком проліферації стероїдопродукуючих структур яєчників, та супроводжується порушенням тканинного метаболізму і міжклітинних взаємодій, у проведених за кордоном експериментальних і клінічних дослідженнях було показано, що індол-3-карбінол (ІЗК), що міститься в овочах сімейства хрестоцвітних, регулює процеси неоангіогенезу і апоптозу, впливає на проліферативні каскади, здійснювані за участю чинників зростання, стимулює утворення у гормонозалежних тканинах метаболічно-позитивних естрогенів з переважанням 2-гідроксиестрогенів [14].

Сьогоднішня негормональна корекція домінування андрогенів у жінок характеризується призначенням фітокомплексних препаратів із здатністю до пригнічення синтезу надниркових андрогенів, тестостерону, пролактину. Завдяки чому відновлюється здатність організму дівчинки до нормалізації рівня прогестерону, естрадіолу та зменшенні рівня тестостерону [63, 69].

Серед компонентів такого поєднання на чільне місце займає екстракт кореня солодки [80]. Ця лікарська рослина містить гліциризинову кислоту, яка є природнім глікозидом. Фармакологічна активність цієї речовини пояснюється її схожістю за будовою до молекули гормонів надниркових залоз. Пригнічуючи активність 11β -гідрокортикостероїд дегідрогенази 2-го типу, гліциризинова кислота безпосередньо впливає на активність кортизолу, збільшуючи його тканинну концентрацію. Відновлюючи рівень кортизолу, екстракт кореня солодки позитивно впливає на інші стероїдні гормони, зокрема – на прогестерон. Як вказують автори [80], зростання концентрації прогестерону пов'язано, з одного боку, з відновленням секреції гонадотропінів, а з іншого – зі зменшенням утилізації прогестерону в синтезі кортизолу. Відновлення секреції

гонадотропінів відбувається за рахунок зниження кортизолом секреції кортикотропін-релізінг фактора – інгібітора секреції гонадотропінів. Антиандрогенний ефект пов'язаний з пригніченням продукції 17β -гідрокортикостероїд дегідрогенази і 19, 20 ліази, а також зі стимуляцією активності ароматази [80].

Екстракт прутняка звичайного знижує продукцію пролактину усуває гіперпролактинемію та нормалізує рівень статевих гормонів [131]. Активність прутняка звичайного пояснюється дією біциклічних дитерпенів на дофамінові D-2 рецептори гіпоталамуса. Цей вплив призводить до пригнічення секреції та вивільнення пролактину. Відбувається нормалізація співвідношення гонадотропних гормонів, що нормалізує дисбаланс між естрогенами та прогестероном [114, 141]. Все частішають повідомлення про використання екстракту кориці в лікуванні домінування андрогенів у жінок репродуктивного віку. Свої властивості щодо нормалізації статевих гормонів пов'язані із поліфенольними полімери типу А, проціанідинами, рутином, катехіном, кверцитином, які зменшують інсулінорезистентність [69]. Екстракт кориці має здатність відновлювати циклічність та морфологію яєчника, знижувати рівень тестостерону та інсуліну в плазмі, знижувати рівень IGF-1, в той же час підвищувати рівень IGFBP-1 в плазмі, а також в яєчнику. Сприяє покращенню менструальної циклічності, зміцненню імунітету, покращенню обміну речовин [127].

Широке використання останніми роками у комплексній терапії СПКЯ набули інозитольні сполуки (міо-інозитол, D-хіроінозитол). Інозитол є представником комплексу вітаміну В і епімеризується в людському організмі в дев'ять стереоізомерів. Найбільш біологічно значущим і вивченим є міо-інозитол та D-кіро-інозитол (DCI). Автори, вивчаючи рівні цих стереоізомерів при СПКЯ, відзначили, що при СПКЯ спостерігається недостатність міо-інозитулу та надлишок DCI [65], що

призводить до інсулінорезистентності та порушення внутрішньоклітинної передачі сигналів ФСГ та зниження якості ооцитів. Тому призначення цих сполук покращує стан яєчників при СПКЯ підвищуючи чутливість до інсуліну, та зменшуючи гіперандрогенію [47, 121].

Резюмуючи все вище викладене, можна сказати, що відповідно до сучасних уявлень, СПКЯ – це окрема нозологічна форма патології з характерною клінічною, біохімічною та сонографічною обумовлена домінуванням андрогенів та метаболічними розладами. Обов'язковою умовою діагностування в підлітковому віці є біохімічно підтверджена гіперандрогенемія та хронічна ановуляція, гірсутизм [178], при виключенні інших коморбідних станів із схожою клінічною картиною. Подальші молекулярно-біологічні дослідження, удосконалення УЗ-діагностики з використанням нових технічних рішень і підходів, можливо, допоможуть відкрити завісу «невідомості» синдрому, виявивши нові діагностичні критерії і запропонувавши арсенал ефективних препаратів патогенетичної терапії.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Групи пацієнток

Для виконання поставлених завдань було обстежено 160 дівчаток, в їх числі 140 дівчат зі скаргами на порушення менструальної функції (ПМФ), дерматопатію, підвищене оволосіння. При гормональному обстеженні у них діагностовано біохімічну гіперандрогенію (ГА), кістозну зміну структури яєчників при трансабдомінальній 2Д-ехографії внутрішніх статевих органів.

До контрольної групи було включено 20 здорових дівчат відповідного віку, без змін гормонального, менструального та сонографічного профілей.

Критеріями включення в групу обстежених були:

- вік дівчаток-підлітків – від 15 до 17 років включно;
- біохімічні маркери ГА;
- наявність ПМФ / наявність регулярного ритму менструацій (для дівчаток контрольної групи);
- ознаки ПКЯ за даними трансабдомінальної 2Д ехографії (для дівчаток з ПМФ);
- індекс маси тіла, що не перевищує вікові нормативи;
- відсутність будь-якої терапії за 6 місяців до обстеження, що проводиться;
- інформована згода підлітків і їх законних представників (якщо вік обстеженою <15 років) на комплексне обстеження і лікування;

Критерії виключення:

- наявність протипоказань до пропонованого лікування;
- наявність хронічних екстрагенітальних захворювань у стадії загострення і субкомпенсації;

- виявлення гострих і загострення хронічних захворювань статевих органів;

- наявність пухлиноподібних і пухлинних захворювань статевих органів.

Для доказу необхідності проведення гестагенової проби в алгоритмі обстеження з ПМФ проведено зіставлення гормональних та ехографічних параметрів у 115 дівчаток у віці 15–17 років з відсутністю менструацій більше 40 днів.

2.2 Дизайн дослідження

На I етапі всіх 160 дівчаток (140 пацієнтки з ПКЯ за даними 2Д-ехографії і ПМФ і 20 підлітків контрольної групи) було розподілено на три вікових підгрупи (в залежності від часу менархе): менархе 12–13 років, 14–16 років і 17–17,5 років, що дозволило виробити адекватне порівняння гормональних, що вивчалися, і ехографічних показників з віковими нормативами.

На II етапі проведено клініко-анамнестичне, соматичне, гормональне, біохімічне обстеження 140 пацієнток з ПМФ для уточнення причин формування у них 2Д-ехографічних ознак СПКЯ по вдосконаленому алгоритму. Здійснення даного етапу було необхідне для виділення пацієнток, що не мають екстрагенітальних причин ПКЯ, що дозволило умовно визначити їх у групу дівчаток із СПКЯ (основна група, n=80). Пацієнтки з ПМФ і СПКЯ на тлі ендокринних захворювань і метаболічних порушень (n=60) були виключені з подальшого дослідження.

На III етапі 100 дівчаток (80 пацієнток основної і 20 дівчаток контрольної групи) піддалися ретельному вивченню для виявлення анамнестичних особливостей формування, клінічних проявів і гормональних маркерів СПКЯ у підлітків. Комплексна 3Д-ехографія органів малого тазу трансректальним доступом у дівчат проведена для виділення ехографіч-

них параметрів, об'єму, структури і функціонального стану судинного русла яєчників при нормі і при підозрі на СПКЯ, що формується.

На IV етапі підліткам із СПКЯ призначена різна терапія. Гормональне лікування (монофазний низько дозований контрацептив, що містить в кожній пігулці 30 мкг етінілестрадіолу і 2 мг хлормадінолу (Белара) у традиційному (21/7) режимі) отримали 20 (25%) дівчаток (група 1) протягом 6 циклів, що оформили інформовану згоду на лікування і що не мають протипоказань до її призначення.

20 (25%) дівчаткам (група 2), через наявні протипоказання до прийому КОК, або відмови від гормонотерапії, було проведено лікування комплексним препаратом (Оваримедин), що поєднує у своєму складі екстракт солодки голої (*Glycyrrhiza glabra*) – 250 мг (mg), стандартизований до 20% гліциризинової кислоти, екстракт прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus*) – 100 мг (mg), що містить не менше 0,6% аукубіну та не менше 0,5% агнузиду та екстракт кориці (*Cinnamomum cassia*) – 50 мг (mg). Такий склад забезпечує антианδροгенну дію за рахунок гліциризинової кислоти, яка схожа за будовою до молекули гормонів наднирникових залоз, що дозволяє пригнічувати активність 11 β -гідрокортикостероїд дегідрогенази 2-го типу – ферменту, та перетворює активний гормон кортизол в його неактивну форму – кортизон. Результатом цього зростання тканинної концентрації кортизоу, відновлення секреції гонадотропінів за рахунок зниження секреції кортикотропін-релізінг фактора – інгібітора секреції гонадотропінів. Пригнічення продукції 17 β -гідрокортикостероїд дегідрогенази і 19, 20 ліази – знижує синтез тестостерону, а також стимулює активність ароматази.

Інгібуючий ефект препарату на рівень пролактину забезпечується за рахунок дії містить біциклічних дитерпенів прутняка на дофамінові D-2 рецептори гіпоталамуса, що призводить до пригнічення секреції та вивільнення пролактину.

Кориця, що входить до складу препарату, містить поліфенольні сполуки: полімери типу А, рутин, катехін, кверцитин та проціанідини, які зменшують інсулінорезистентність.

Таким чином, поєднання рослинних компонентів у вибраному для лікування підлітків із підозрою на СПКЯ, впливає на основні патогенетичні аспекти захворювання.

Для уточнення ефективності різних режимів призначення КОК, останнім 40 (53%) (група 3) дівчаткам призначений той же контрацептив (30 мкг етінілестрадіолу і 2 мг хлормадінолу) в пролонгованому (63/7) режимі (по одній пігулці щодня протягом двох курсів з 7-денною перервою між ними).

Клінічну ефективність терапії оцінювали на підставі вивчення скарг пацієнток і їх меноциклограм до, в процесі та протягом 6 місяців після закінчення лікування. Кожна дівчинка вела щоденник, де відзначала прийом пігулок, кров'яністі виділення і побічні ефекти. Ациклічними вважалися мізерні кров'яністі виділення або кровотечі «прориву».

Адекватність, прийнятність і наявність побічних ефектів терапії, що проводиться, оцінювали за допомогою динамічного контролю рівнів гормонів крові, ехографії органів малого тазу, показників гемостазу і біохімічного спектру крові після третьої і шостої упаковки 21-денного курсу прийому КОК (5-й день безгормонального інтервалу (БГІ)), на 5-й день БГІ першого і другого 63-денного циклу. Пацієнтки групи 2 проходили комплексне обстеження на 3–5-й день менструації, а при її відсутності – в будь-який з днів (3- і 6-й місяць лікування). У вказані дні визначали концентрацію в сироватці крові лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), тестостерону (Т), естрадіолу (Е2), кортизолу (К), пролактину (Прл), тестостерон-естроген зв'язуючого глобуліну (ТЕЗГ). Комплексну тривимірну трансректальну ехографію органів малого тазу виконували в день забору крові.

Ефективність терапії оцінювали через 3 і 6 місяців відміни лікування по наступних критеріях: наявність регулярного менструального циклу (не менш двох самостійних менструацій за три місяці); зменшення дійсного об'єму яєчників до $\leq 10 \text{ см}^3$ за даними контрольної ехографії через 3 і 6 місяців після закінчення лікування; нормалізація рівня основних гормональних маркерів СПКЯ. При перевищенні нормативних значень навіть одного параметра, результат оцінювався як негативний. На підставі встановленої ефективності з урахуванням числа запропонованих критеріїв в кожній групі лікування виділено чотири підгрупи.

Відповідно до цього, повним ефект вважався досягши трьох критеріїв оцінки (підгрупа А), неповним – при поєднанні двох встановлених критеріїв (підгрупи Б і В), відсутність ефекту (підгрупа Г). Вилікуваними вважалися пацієнтки підгруп А, Б і В. Пацієнткам підгрупи Г рекомендовано дообстеження з метою уточнення причини негативного результату лікування.

2.3 Методи дослідження

Загальноклінічне обстеження починали з вивчення родинного анамнезу – наявність серед найближчих родичів різних соматичних і ендокринних захворювань, уточнення віку менархе матері, сестер і близьких родичок, характеру менструацій і особливостей генеративної функції у них. Оцінювали вік і професію (наявність професійних шкідливостей) батьків до моменту народження дитини. Уточнювалися відомості про особливості перебігу вагітності й пологів в матерів хворих. Аналізувалися масо-зростові показники при народженні, особливості перебігу періоду новонародженості, дитинства і підліткового періоду з уточненням перенесених захворювань, оперативних втручань, травм, алергічних реакцій.

Враховували наявність надмірних розумових і фізичних навантажень, психоемоційний стан дівчаток. Уточнювали послідовність розвитку вторинних статевих ознак, вік менархе, час появи і характер скарг, що послужили приводом для звернення підлітків до гінеколога, тривалість і схеми лікування дівчаток за місцем проживання.

Окрім цілеспрямованого загального огляду і гінекологічного дослідження, вивчали фізичний розвиток дівчаток за результатами соматоскопії, у тому числі особливості статури – на підставі аналізу індекс маси тіла (ІМТ) по Кетле (вага (кг) / зріст (м)), характеру розподілу підшкірно-жирової клітковини і типа ожиріння (відношення об'єму талії до об'єму стегон (ОТ / ОС)).

Оцінку розвитку вторинних статевих ознак проводили за загальноприйнятою методикою [8]. Враховували ступінь збільшення і форму молочних залоз, вираженість пахвового і лобкового обволосіння, їх відповідність календарному віку. Ступінь статевого дозрівання виражали формулою В-Р-Ме, де В – breast (молочні залози), Р – лобкове обволосіння, Ме – характер менструацій. Окрім пальпації молочних залоз і щитовидної залози, за необхідності здійснювали їх ультразвукове сканування за загальноприйнятою методикою [2].

Ступінь вираженості гірсутизму у пацієнток визначали за шкалою Феррімана-Голвея [8] Згідно даній методиці розрахунок починається з нуля (0), що відповідає відсутності патологічного зростання волосся в досліджуваній зоні тіла і закінчується цифрою 4, яка відповідає максимальному ступеню зростання волосся. З метою уточнення причин підвищеного овоłosіння визначали гормональне число (сума балів обволосіння 9 зон тіла (7 по передній і 2 по задній поверхні) та індіферентне число (обволосіння передпліччя і гомілки). Оцінювали визначувану за шкалою Феррімана-Голвея величину гірсутного числа з позицій її приналежності до норми або патології.

При наявності «фізіологічного гірсутизму» гірсутне число відповідає 1–7 балам, «межового типу обволосіння» – 8–12, «патологічного гірсутизму» – 13 балам і вище.

При гінекологічному дослідженні, доповненому вульво- і вагіноскопією, проводили огляд зовнішніх статевих органів, оцінювали ступінь їх розвитку і характер обволосіння лобка, величину клітора (ступінь вірилізації оцінювали згідно загальноприйнятої класифікації [9], особливості стану шкіри зовнішніх статевих органів, слизової оболонки гімена, вульви. При ректо-абдомінальному дослідженні визначали величину і положення матки, наявність кута між тілом і шийкою матки, чутливість, розміри, форму, розташування яєчників в порожнині малого тазу. Окрім цього, із заднього зведення піхви вироблявся забір мазка на скло для визначення числа лейкоцитів, кількості і характеру мікробних асоціацій, наявності «ключових» клітин, міцелія грибів.

Стан репродуктивної системи оцінювали за результатами вмісту в периферичній венозній крові рівнів ЛГ, ФСГ, Прл, ТТГ, К, стероїдних (Е2, Т, дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-С), 17-гідроксіпрогестерон (ГОП)), тиреоїдних гормонів (вільний тироксин (Т4в) і антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО)). Забір крові з ліктьової вени виконували на 3–5-й день спонтанного менструального циклу або індукованого прийомом гестагенів за наявності затримки менструацій більше 40 днів. Як гестаген використовувався дідрогестерон у формі таблетованого препарату для перорального вживання по 10 міліграм \times 2 рази на день максимальний протягом 10 днів. Поява кров'янистих виділень зі статевих шляхів пацієнок до закінчення циклу прийому гестагену розцінювалася нами, як початок індукованої менструації, що вимагало відміни препарату.

Як нормативні показники використовували дані про вміст гормонів в сироватці крові здорових дівчаток-підлітків [28].

Вміст індексу резистентності інсуліну (ІРІ) досліджувався методом IRMA [28], з концентрацією глюкози визначалися з використанням тест-смужок на глюкометрі. З метою діагностики глікемічного індексу (ГІ) і порушень вуглеводного обміну пацієнткам проводився пероральний тригодинний глюкозотолерантний тест (ГТТ) навантаженням 75 г глюкози через 12–16 годин після останнього прийому їжі. Рівень глюкози визначали в цілісній венозній крові натщесерце, а також через 120 хвилин. Концентрація ІРІ визначалася натщесерце і через 180 хвилин на тлі тригодинного перорального ГТТ. Рівні ІРІ, що перевищують 25 мкОД/мл, розцінювалися як прояв гіперінсулінемії натще, а значення величини молярної площі під кривою ІРІ, що перевищують 100 мкОД/мл x 180 хвилин, як гіперсекреторний тип відповіді на введення природного стимулятора. Індекс ІР (НОМА) розраховували по формулі:

$$\text{інсулін } 0' \text{ (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза } 0' \text{ (ммоль/л)} / 22,5,$$

де інсулін 0' и глюкоза 0' – показники натще.

Значення $> 2,27$ вказує на ІР [28].

Стан ліпідного спектру крові оцінювали за основними показниками, що характеризують обмін і транспорт ліпідів. Вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) в сироватці крові визначали за загальноприйнятою методикою [28]. З метою уточнення впливу використовуваного лікування на рівень печінкових ферментів крові ензимодіагностику проводили до початку, після закінчення лікування і через 6 місяців його відміни. Визначення аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ) здійснювали за загальноприйнятою методикою [28].

Стан системи гемостазу оцінювали за результатами досліджень прокоагулянтної і тромбоцитарної її ланки і маркерам внутрішньосудинного згортання крові до початку лікування, через 3 і 6 місяців прийому комбінованих оральних контрацептивів (КОК) за загальноприйнятими методиками [35].

Важливою умовою коректного обстеження ми визнали проведення УЗД в день забору крові на 3–5-й день спонтанного або індукованого дідрогестероном менструального циклу в цілях виключення впливу на ехо-структуру яєчників ретенційних кіст та усунення функціональної гіперплазії ендометрія на тлі тривалої відсутності менструацій.

З метою підготовки до трансректального (ТР) дослідження внутрішніх статевих органів дівчаткам пропонували дієту, спрямовану на профілактику процесів бродіння в кишечнику, прийом сорбентів (активоване вугілля по 2 пігулки 3 рази на день протягом 1–2 днів) і постановка очисної клізми не менше ніж за 10–12 годин до дослідження. Безпосередньо перед ехографією, після ретельного роз'яснення пацієнтці послідовності проведення УЗД, пропонували спорожнення сечового міхура. Попередня бесіда в доступній і доброзичливій формі дозволила поліпшити психологічний контакт з лікарем і уникнути реакції страху і недовір'я. При дотриманні запропонованих правил підготовки зникла необхідність чекання наповнення сечового міхура, що скоротило час перебування пацієнток в діагностичному відділенні. Ехографію виконували на стаціонарному апараті «Aplio 500» (Toshiba Medical Systems Corporation, Японія), оснащеному режимами колірної доплерівської картирування (КДК), енергетичного картирування (ЕК), тривимірної ехографії, ангиографії. Використовували датчик внутрішньопорожнинного сканування з можливістю автоматичного збору інформації для здобуття 3Д зображення і діапазоном частот 3,7–9,3 МГц.

На початку комплексного ультразвукового обстеження застосовували трансректальне сканування в режимі «реального часу», в ході якого шляхом послідовного сканування шийки і тіла матки, яєчників і маткових труб оцінювали їх біометричні параметри: розміри, форму, структуру, симетричність і розташування по відношенню до матки. Розміри матки визначали в сагітальній, поперечній і фронтальній площинах сканування,

що дозволило детальніше вивчити контур порожнини матки від внутрішнього зіву до гирл маткових труб. У сагітальній площині досягалося зображення шийки матки, перешийка, тіла, порожнини і дна матки. Аналіз ультразвукових біометричних параметрів тіла і шийки матки дівчаток кожної вікової групи проводили порівняно зі встановленими нормативними ехографічними показниками для одноліток [2] і розмірами обстежених здорових одноліток. Особливу увагу приділяли вивченню структури, контурів серединної маткової ехо-камери (М-ехо-камери).

Для оцінки ехографічних особливостей яєчників звертали увагу на їх розміри, форму, структуру, симетричність і розташування по відношенню до матки. Об'єм яєчників розраховували по стандартній формулі:

$$V = 0,523 \times Д \times Ш \times П \text{ (см}^3\text{)},$$

де V – об'єм яєчника, $Д$, $Ш$, $П$ – розміри в трьох взаємно перпендикулярних площинах, виражені в см, 0,523 – постійний коефіцієнт [2].

Достеменним позначався об'єм яєчника без врахування об'єму жовтого тіла і функціональних кіст. Набуті значення порівнювали з віковими параметрами, встановленими для дівчаток з нормальним фізичним і статевим розвитком [9] і зіставляли з такими здорових одноліток.

Яєчничово-матковий індекс, що є відношенням середнього об'єму яєчників до товщини матки, обчислювали за формулою [2]:

$$ЯМІ = (V_{\text{пя}} + V_{\text{ля}}) / 2 \text{ ТМ},$$

де $V_{\text{пя}}$, $V_{\text{ля}}$ – відповідно об'єми правого і лівого яєчників см^3 , а ТМ – товщина матки в см.

Детальну оцінку внутрішньоорганного кровотоку проводили в режимі, що дозволяє отримувати кут незалежне зображення судинних структур. Кут колірного кодування був менше 600. Для оцінки гемодинаміки в яєчниках визначали кровотік в судинах строми, вибираючи області, вільні від фолікулів і жовтого тіла [2]. У строгій відповідності з обстежуваною зоною виконували доплерометрію судин з

реєстрацією характеру кровотоку. Базову лінію встановлювали по центру швидкісної шкали. Потужність режиму вибирали максимальну, при якій не було артефактів.

Для гальмування виникаючих шумів (колірних артефактів) використовували частковий фільтр. Криву швидкості кровотоку хорошої якості, що розпізнавана по аудіосигналу і зображенню і має максимальне значення швидкостей для даної судини фіксували на екрані приладу у вигляді трьох і більш послідовних циклів. Для розрахунку доплерометричних індексів використовували криву кровотоку, що має найбільшу швидкість і найменше значення кут незалежних індексів. Кількісному аналізу піддавалися ті, що найбільш вживаються в гінекології кут незалежні доплерометричні показники, визначувані автоматично – максимальна артеріальна швидкість (МАШ) і індекс резистентності (ІР) [2]. Враховували, що ІР за відсутності патології РС знаходиться в межах 0,54–0,70 (0,48–0,61 – в неовулюючому яєчнику; 0,45–0,55 – за наявності ознак овуляції) [2].

У режимі сірої шкали при 3Д-ехографії вивчали тривимірне зображення області, що цікавить, в ангіорежимі – розташованих в ній судин. Для цього спочатку отримували двомірне доплерівське зображення судин яєчників, потім переводили прилад в тривимірний режим. Отриманий рухливий сектор встановлювали на область, що цікавить і включали режим здобуття тривимірного зображення. Збір об'єму інформації займав близько 9 секунд.

Після збору і архівації ехограм виконували обробку інформації в режимі тривимірної реконструкції, як в сірій шкалі, так і в режимах ангіографії і прозорого тіла. Подальша обробка отриманих даних не вимагала присутності пацієнтки, оскільки всі отримані дані, у тому числі результати об'ємного картирування, зберігали на жорсткому диску ультразвукового апарату і компактних носіях.

Виконували повторну детальну ехометрію, що дозволяє коректувати вимірювані параметри з метою уточнення дійсних розмірів органу. Ротація зображення дозволила пошарово вивчити структуру органів у всіх площинах, у тому числі і недоступних для традиційного 2Д-сканування.

Для оцінки внутрішньої анатомії яєчників звертали увагу на кількість, діаметр, особливості розташування фолікулів по відношенню стромі яєчників, уточнювали її ехографічні особливості.

У режимі тривимірної реконструкції судин (3Д-ехоангіографії) виявляли їх анатомо-топографічне розташування, оцінювали локалізацію і кількість внутрішньоорганних кровоносних судин. При цьому враховували, що діаметр судин, що локалізуються ближче до серозної оболонки матки на межі між зовнішнім і середніми шарами міометрія передньої і задньої стінок (аркуатного сплетіння), не повинен перевищувати 2 мм [2]. Супінь вираженості варикозного розширення вен малого тазу (ВРВМТ) оцінювали по існуючій ехографічній класифікації [2]:

1 ступінь – Ø вени до 5 мм (будь-якого венозного сплетіння малого тазу);

2 ступінь – Ø вени від 6 мм до 10 мм при тотальному типові варикозного розширення або при розсипчастій ектазії яєчникового сплетіння або при варикозному розширенні параметральних вен;

3 ступінь – Ø вени більше 10 мм при тотальному типові варикозного розширення або при магістральному типові параметральної локалізації.

Постпроцесінг зводив до мінімуму можливі погрішностей у вимірі, і, що важливо, виконувався без участі пацієнтки. Сумарний час, витрачений на всі етапи ехографії пропонованим способом, складав, у середньому, 6–7 хвилин. Результати клінічних спостережень і лабораторно-інструментальних методів дослідження були піддані статистичній обробці, проведеної на персональному комп'ютері за допомогою про-

грамних пакетів: «Statistica 7.0», «MedCalc Statistical», «SPSS Statistics 17.0 for Windows».

Вибір методів статистичного аналізу (сумарної статистики) визначався типом даних, які належало аналізувати (бінарні, безперервні, порядкові).

Для оцінки бінарних даних ми використовували точний тест Фішера, а для визначення сили зв'язку показник відносного ризику (relative risk, RR).

Для роботи з безперервними і порядковими даними спочатку проводили оцінку їх розподілу. Якщо для величин, що вивчаються, розподіл був нормальним (Гаусовим), то в описовому аналізі використовували значення середнього арифметичного і стандартного відхилення (для показників віку тощо). При відхиленні отриманого розподілу від нормального (для рівня ТЕЗГ), аналіз даних проводили з використанням непараметричних методів і застосовували для характеристики показники медіани і міжквартильний інтервал (25- і 75-й перцентиль). Для порівняння середніх величин використовували непараметричний U-тест по методу Манна-Уїтні (Mann-Withney) при порівнянні двох незалежних вибірок.

Для визначення зв'язку (кореляції) між змінними розраховувався ранговий коефіцієнт кореляції по Спірману. При оцінці достовірності виявлених відмінностей між середніми значеннями вибірок і достовірності виявленої кореляції розраховувалася вірогідність помилки p . По загальноприйнятій термінології в аналітичній статистиці [27] твердження, що мають вірогідність помилки $p \leq 0,05$, називаються значимими; твердження з вірогідністю помилки $p \leq 0,01$ – дуже значимими, а твердження з вірогідністю помилки $p \leq 0,001$ – максимально значимими. Для характеристики визначення концентрації ЛГ в сироватці крові підлітків з ПМФ як діагностичного тесту, що забезпечує прогнозування СПКЯ, його

ефективність була оцінена за допомогою ROC-аналізу (receiver operating system). Безпосередня оцінка якості моделі була отримана за допомогою розрахунку чисельного показника площі під ROC-кривою (area under curve, AUC). Для виявлення статистичних відмінностей при оцінці рівня гормонів, розмірів яєчників ми використовували точний тест Фішера, а для оцінки сили зв'язку – показник відношення шансів (odds ratio, OR) [27].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ В ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ

3.1 Клініко-лабораторні та ехографічні особливості

З урахуванням віку обстежені 140 пацієток з ПМФ і ПКЯ у віці від 15 до 17 років включно (середній вік $16,8 \pm 0,1$ років) розподілилися таким чином: 15–16 років – 96 дівчаток (68,6%), 17,0–17,5 років – 44 (31,4%) дівчинки.

Аналіз хронології становлення ритму менструацій показав своєчасне менархе у віці від 11,8 до 14,0 ($12,8 \pm 0,3$) років в 103 (73,6%), у віці з 9 до 11 років ($10,1 \pm 0,8$) – у 9 (6,4%) дівчаток, з 15 до 16 років ($15,2 \pm 0,1$) – у 21 (15,0%) з 140 пацієток. У момент обстеження первинна аменорея відмічена у 7 (5,0%) дівчаток, затримки менструацій до 6 місяців – в 77 (55,1%), більше напівроку – в 49 (35,0%), ациклічні маткові кровотечі – в 7 (4,9%) з 140 хворих (рисунок 3.1).

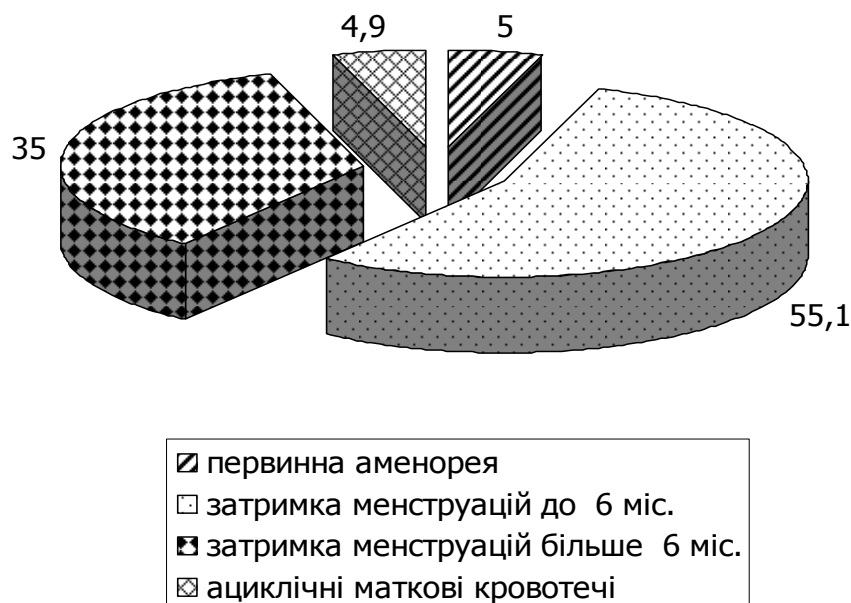


Рис. 3.1 Характер розладів менструацій в обстежених пацієток (%).

У 132 (96,4%) з 137 пацієнок розлади менструації (РМ) почалися в перші 6–12 місяців після менархе і лише в 5 (3,6%) – більш ніж через 12 місяців.

Згідно критеріям включення всі 140 пацієнок не отримували лікування з приводу РМ протягом шести передуючих вихідному обстеженню місяців. Проте, раннє, більше половини пацієнок з ПМФ (86 пацієнок; 61,4%) спостерігалася і отримувала різне лікування з приводу ПМФ за місцем проживання, тоді як 54 (38,6%) дівчаток до звернення не лікувалися.

При уточненні анамнестичних даних дівчаток з ПМФ і СПКЯ визначено, що спадковість була обтяжена у 88 (62,9%) підлітків, у тому числі в 63 (45,0%) екстрагенітальними і в 16 (11,4%) ендокринними захворюваннями батьків і близьких родичів: цукровий діабет 1-го типу у родичів 9 (6,4%) дівчаток, патологія щитовидної залози, що вимагає гормональної корекції, – у родичів 8 (5,7%) пацієнок. Безпліддя неясного генезу відмічено у сім'ях 8 (5,7%) дівчаток.

Вік менархе в матерів 140 пацієнок, у середньому, становив $13,3 \pm 0,5$ років, що не відрізняється від показника популяції. З 140 дівчаток із ПМФ і СПКЯ за даними 2Д-ехографії 108 (77,1%) народилися від першої або другої вагітності. Середній вік матерів на момент народження даних пацієнок дорівнював $25,3 \pm 0,5$ років з коливаннями від 17 до 33 років, батьків – $27,7 \pm 0,6$ років з коливаннями від 18 до 43 років. Професійні шкідливості спостерігалися у 7 (5,5%) батьків хворих. У матерів 112 (80,0%) пацієнок вагітність і пологи мали несприятливий перебіг, причому ускладнений фон внутрішньоутробного розвитку мав місце в 42 (36,5%) осіб, у тому числі загроза переривання вагітності в першому триместрі – у 26 (22,6%) жінок, на фоні прееклампсії – в 14 (12,2%), у третини (28,7%) матерів дівчаток під час вагітності була виявлена залізодефіцитна анемія, з приводу якої проводилася терапія препаратами

заліза. Усі вагітності до моменту пологів, що проходили через природні пологові шляхи (100%), були доношеними. У нормальному фізіологічному стані народилися 131 (93,6%) дівчаток, асфіксія різного ступеня вираженості відмічена в 9 (6,4%) з 140 обстежених.

Маса тіла пацієнток при народженні коливалась від 3133 до 3228 г (у середньому $3177,5 \pm 46,8$ г), довжина – $51,1 \pm 0,5$ см. Більше половини (66,7%) дівчаток знаходилася на природному вигодовуванні від 3 до 9 місяців (у середньому $6,44 \pm 0,68$ місяців). Решта 33,3% дівчаток, після нетривалого (до двох місяців) грудного вигодовування були переведені на штучне.

Вивчення преморбідного фону виявило високу частоту зустрічання перенесених пацієнтками в дитинстві: вітряної віспи – в 103 (73,6%), краснухи – у 64 (45,7%) дівчаток. З решти інфекцій відмічені кір – в 11 (7,9%), кашлюк – в 6 (4,3%), інфекційний монопуклеоз – у 4 (2,9%) дівчаток. Черепно-мозкові травми у вигляді струсу головного мозку легкого ступеня тяжкості зафіксовані у 11 (7,9%) дівчаток у віці 11–13 років. У поодиноких випадках (2,1%) зустрічалися переломи кісток кінцівок у ранньому дитинстві. Аналіз перенесених гострих і хронічних захворювань у дівчаток з ПМФ і СПКЯ виявив велику питому вагу гострих респіраторних захворювань 138 (98,6%). За даними таблиці 3.1, захворювання органів травлення були діагностовані у 67 (47,9%) пацієнток, сечовидільної системи – в 11 (7,9%). Міопія легкого і середнього ступеня тяжкості виявлена у 22 (15,7%) пацієнток. При вивченні алерго-анамнезу удалося встановити, що у 22 (15,7%) пацієнток спостерігалися алергічні реакції різного ступеня вираженості на харчові інгредієнти, побутову хімію і лікарські препарати. У анамнезі 7 (5,5%) пацієнток перенесли апендектомію, 5 (3,6%) – тонзилектомію у віці 12–14 років. 4 (2,9%) дівчинки оперовано в плановому порядку у віці 13–15 років з приводу доброякісних утворень яєчників, 2 (1,4%) – з приводу апоплексії

ячника в екстреному порядку. Більшість дівчаток (122 – 87,1%) відзначили наявність стресових ситуацій.

Таблиця 3.1

Структура екстрагенітальної патології у дівчаток-підлітків із ПМФ

Перенесені захворювання	Всі обстежені, n=140	
	абс.	%
Захворювання органів дихання, в т.ч.:	138	98,6
- хронічний тонзиліт	66	47,1
- хронічний бронхіт	12	8,6
- гайморит	12	8,6
- часті ГРВІ	39	27,9
- пневмонія	7	5,5
Захворювання органів травлення, в т.ч.:	67	47,9
- дискінезія жовчно-вивідних шляхів	16	11,4
- хронічний гастродуоденіт	32	22,9
- дисбактеріоз кишечника	17	12,1
Захворювання сечовидільної системи, в т.ч.:	11	7,9
- хронічний пієлонефрит	5	3,6
- хронічний цистит	7	5,0

Індекс маси тіла, згідно критеріям включення, у всіх 140 пацієнок відповідав віковому нормативу – від 20,0 до 24,9 кг/м², що передбачає гармонічний статевий розвиток.

У всіх дівчаток молочні залози мали правильну форму і симетричний розвиток. У 20 (14,3%) пацієнок 17 років розвиток молочних залоз відповідав III стадії розвитку по Таннеру, що розцінене нами як

відставання в статевому дозріванні по даному критерію. В решти 120 (85,7%) дівчаток стадія розвитку молочних залоз відповідала віковому нормативу. Пальпація молочних залоз в обстежених не виявила патологічних змін, що виключило необхідність виконання УЗД.

При пальпаторному дослідженні щитовидної залози у 15 (10,7%) дівчаток з ПМФ і СПКЯ відмічене деяке її збільшення, у 4 (26,7%) з них поєднувалося з неоднорідністю консистенції і горбистістю контурів. Ехографія органу у даних пацієнток в 10 з 15 випадків (66,7%) виявила зниження ехогенності тиреоїдної тканини у поєднанні з неоднорідною структурою.

При зовнішньому огляді клінічні ознаки андрогенізації були виявлені у 81 (57,9%) дівчинки, «гірсутне число» коливалось в межах 12–18 ($14,3 \pm 0,2$ балу). У 20 (14,3%) обстежених вказані прояви були настільки виражені, що були основною причиною звернення. Більшість обстежених (80 осіб – 57,1%) виникнення гірсутизму пов'язували з початком ПМФ. Скарги на вугровий висип пред'являли всі пацієнтки, що узгоджується з даними авторів, які називають дане явище у підлітків поширеним і транзиторним [8, 59]. Вугрі різного ступеня вираженості розташовувалися переважно на обличчі у 78 (55,7%) дівчаток, на спині і грудях – у 32 (22,9%) дівчаток, змішане розташування виявлене у 28 дівчаток (20,0%).

Стадії лобкового обволосіння по Таннеру у всіх обстежених відповідали віковим нормативам. У 73 (52,1%) пацієнток виявлено пахове обволосіння за змішаним типом, а в 7 (5,5%) з їх числа, крім того виявлено I ступінь гіпертрофії клітора по Прадеру.

У 29 (20,7%) дівчаток клінічні ознаки вульвовагініту поєднувалися з патологією вагінального мазка. В решти 111 (79,3%) число лейкоцитів за даними мікроскопічного дослідження вагінального відокремлюваного склало, у середньому, $5,2 \pm 0,6$ в полі зору, що виключає запалення.

При ректоабдомінальному дослідженні у 19 (13,6%) дівчаток виявлено відхилення матки від серединного положення. У 14 (10,0%) дівчаток 17 років відмічено деяке зменшення і сплюснення тіла матки, що супроводжується гіперантефлексією. У 63 (45,0%) дівчаток з ПМФ визначалося двостороннє збільшення декілька ущільнених яєчників, що не супроводжується хворобливістю. Асиметрія в розмірах і формі яєчників виявлена у 20 (14,3%) пацієнтки. Лише у 22 (15,7%) дівчаток з ПМФ і ПКЯ за даними 2Д-ехографії гінекологічний огляд не виявив патології з боку органів малого тазу.

З огляду на те, що надані результати досліджень, виконаних по місцю первинного огляду, виявилися украй розрізненими, не стандартизованими по алгоритму, було вирішено провести всім дівчаткам обстеження на 3–5-й день спонтанного або індукованого прийомом гестагенів циклу.

З 140 дівчаток з ПМФ і 2Д ехо-камера-ознаками СПКЯ 25 (17,9%) пацієнткам обстеження проведене на 3–5-й день спонтанного менструального циклу. Для визначення реактивності і виключення стійкої гіперплазії ендометрія у 116 (82,9%) пацієнток у віці 15–17 ($15,2 \pm 0,2$) років із затримкою менструації (60 осіб – 42,9%) – більше 40 днів (у середньому $49,5 \pm 3,7$ дня), 55 (39,3%) – більше 6 місяців) проведена проба з гестагенами. Всі 116 пацієнток продемонстрували «позитивну відповідь» на проведення проби: у 17 дівчаток (14,7%) менструальноподібна реакція (МПР) виникла на 7–9-й день прийому препарату, що зажадало його відміни, в решти 99 (85,3%) – на 2–8-й день після закінчення прийому гестагену. МПР характеризувалася дівчатками як помірна, тривала, у середньому, $5,1 \pm 0,5$ днів (від 4 до 7 днів), після чого самостійно закінчувалася, не вимагаючи використання гемостатичних препаратів.

Середні розміри матки за даними ехографії до проведення проби з гестагенами відповідали нормативним показниками у всіх 116 дівчаток.

Так, у пацієнок у віці 15–16 років діаметр тіла матки склав $44,1 \pm 2,4$ мм, Ш – $44,2 \pm 0,8$ мм, П – $29,6 \pm 0,8$ мм; довжина шийки матки – $25,1 \pm 4,2$ мм; у 17-річних – $44,2 \pm 2,2$; $41,1 \pm 2,1$; $30,5 \pm 2,8$ і $30,1 \pm 4,2$ мм, відповідно. У 29 (25,0%) з 116 пацієнок на тлі тривалої ($62,3 \pm 2,3$ дня) затримки менструації визначалося збільшення товщини ендометрія, у середньому, до $13,1 \pm 0,9$ мм. В решти 87 (75,0%) М-ехо-камера відповідала значенням проліферативної фази, складаючи, у середньому, $5,5 \pm 0,7$ мм.

При мультипланарній реконструкції в зрізах яєчників, збільшених, у середньому, до $25,6 \pm 1,9$ см³ (min – 11 см³, max – 41 см³), налічувалося від 12 до 16 (в середньому $14,1 \pm 2,3$) фолікулів діаметром від 5 до 9 мм, розташованих хаотично за всім обсягом органу. ЯМІ був підвищений, у середньому, до $6,1 \pm 1,0$. У 15 (12,9%) дівчаток за даними ехографії на тлі затримки менструації визначалися об'ємні рідинні утворення додатків діаметром від 19 до 26 мм (у середньому $21,3 \pm 0,3$ мм), розцінені нами як функціональні кісти.

При обстеженні на 3–5-й день МПР після гестагенової проби ехографічна картина ендометрія у всіх 116 пацієнок стала більш мономорфною, характеризувалася однорідністю, чіткістю контуру на межі з внутрішнім м'язовим шаром та ізоехогенністю. Товщина ендометрія склала, у середньому, $5,1 \pm 0,6$ мм, що не перевищує нормативні значення для першої фази циклу і з високою долею достовірності дозволяє виключити органічну природу потовщення М-ехо-камери. В результаті проведеної гестагенової проби відмічено майже двократне (до $10,1 \pm 0,5$ мм) зменшення розмірів наявних в яєчниках ранні рідинних утворень, їх ехоструктура (надлишкова кількість хаотично розташованих фолікулів діаметром від 5 до 9 мм) не відрізнялася від описаної в ході первинного обстеження.

Середні геометричні величини вмісту досліджуваних гормонів в сироватці крові у 116 дівчаток 15–17 років на тлі затримки менструації,

а також на 3–5-й день МПР порівняно з віковими нормативами [9], таблиця 3.2.

Таблиця 3.2

**Рівень гормонів в сироватці крові у дівчаток з ПМФ і СПКЯ
на тлі затримки менструації і на 3–5-й день МПР, n=116**

Показник	15-16 років, n=77		17 років, n=39	
	до проби	після проби	до проби	після проби
ЛГ, МО/л	9,9±0,8	7,7±1,1*	12,5±0,8	7,2±0,7*
ФСГ, МО/л	4,9±,3	5,4±0,4	5,2±0,4	5,4±0,3
Е2, пмоль/л	155,3±1,4	145,7±13,9	138,3±10,3	138,2±9,8
Т, нмоль/л	4,4±0,5	2,9±0,3*	3,4±0,2	2,2±0,3*
К, нмоль/л	528,3±23,2	617,8±18,1	509,1±22,7	455,1±14,2
Прл, мМО/л	355,8±17,9	416,9±13,2	382,1±20,8	379,2±19,1
17-ГОП, нмоль/л	3,3±0,2	3,4±0,3	4,2±0,2	3,4±0,3
ДГЕА-С, нмоль/л	5,3±0,2	4,5±0,4	7,8±0,2	6,8±0,7

Примітка. Достовірність * – $p < 0,05$ відносно до проби.

При визначенні рівня ЛГ на 3–5-й день МПР у дівчаток обох вікових груп відмічене деяке його зниження, проте значення середніх геометричних величин показника, що вивчається, як і при первинному дослідженні, виходили за межі референсних параметрів (9,9±0,8 і 7,7±1,1 МО/л; 12,5±0,8 і 7,2±0,7 МО/л відповідно у дівчаток 15–16 і 17 років, $p < 0,05$). При дослідженні рівня сироваткового ФСГ на 3–5-й день МПР виявлено збереження спочатку підвищених значень в групах (4,9±0,3 і 5,4±0,4 МО/л, 5,2±0,4 і 5,4±0,3 МО/л відповідно у дівчаток 15-16 і 17 років, $p < 0,05$) так що ЛГ/ФСГ індекс став наближатися до 1. Зміна

гонадотропної стимуляції, можливо, дозволяє усунути наявні функціональні кісти яєчників і згладити ефект паразитарних викидів ЛГ, що властивіше I фазі пубертатного періоду, а не дійсному формуванню синдрому полікістозних яєчників. Проведення гестагенової проби, як видно з таблиці 3.2, істотно не вплинуло на значення Прл: його рівень знаходився в межах нормативних значень у дівчаток старшої вікової групи і достовірно перевищував вікові нормативні значення в 15–16-річних, як при первинному, так і при повторному визначенні. Отримані результати не дозволяють вважати їх проявом дійсної гіперпролактинемії, здатної вплинути на ритм менструації і що потребує специфічної корекції, оскільки у пацієнок паралельно відмічено також збільшення рівня кортизолу. Можливо, гіперпролактинемія відображає стресову готовність дівчаток, що, проте, вимагає їх додаткового обстеження.

Після проведення гестагенової проби у всіх дівчаток відмічено достовірно значиме зниження рівня Т (з $4,4 \pm 0,5$ до $2,9 \pm 0,3$ нмоль/л і з $3,4 \pm 0,2$ до $2,2 \pm 0,3$ нмоль/л у дівчаток вікових груп, що вивчаються, відповідно, $p \leq 0,05$), який проте продовжував перевершувати вікові нормативи. Отримані результати свідчать про те, що підвищення рівня Т, визначуване однократно на тлі затримки менструації не відображає дійсного вмісту гормону і, швидше, обумовлено реакцією на паразитарні викиди ЛГ.

Прийом дідрогестерону істотно не вплинув на рівень Е2, зберігши у порівнянні з нормативними значення в кожній віковій групі ($155,3 \pm 11,4$ і $145,7 \pm 13,9$ пмоль/л та $138,3 \pm 10,3$ і $138,2 \pm 9,8$ пмоль/л в групах відповідно початково і на 3–5-й день МПР, $p = 0,2$).

У 24 (17,1%) з 140 дівчаток з РМ і СПКЯ (19 підлітків 15–16 років і 5 пацієнок 17–17,5 років) гормональний профіль вивчений на 3–5-й день спонтанної менструації.

Гормональна характеристика хворих з ПМФ і ПКЯ на 3–5-й день спонтанної або індукованої менструації. За даними таблиці 3.3, уранішні

значення сироваткового ЛГ у всіх 140 обстежених з РМ і ПКЯ за даними 2Д-ехографії значно перевершували нормативні параметри для кожної вікової групи: 15–16 років – $18,3 \pm 1,5$ (9,6–29,8) МО/л, 17–17,5 років – $18,4 \pm 0,8$ (11,1–28,1) МО/л. При цьому, середній рівень ФСГ відповідав нормативним значенням у всіх вікових групах, а відношення ЛГ/ФСГ склало $5,3 \pm 0,5$ (3,7–6,0), що демонструє неефективність обчислення показника в алгоритмі діагностики СПКЯ у підлітків з ПМФ.

Середній рівень уранішніх значень Прл у 130 (92,9%) обстежених підлітків не перевершував вікові нормативні параметри ($194,1 \pm 10,8$; $354,9 \pm 10,4$ і $415,9 \pm 14,6$ мМО/л для досліджуваних вікових груп, відповідно). Лише в 10 (7,1%) – 4 (40%) дівчинки 15–16 років і 6 (60%) – 17,0–17,5 років) спостерігалось перевищення референсних вікових значень: $680,2 \pm 38,3$ (579,0–813,0) і $980,2 \pm 21,3$ (870,0–1010,0) мМО/л відповідно.

Таблиця 3.3

Середні повікові значення стероїдних і пептидних гормонів в сироватці крові дівчаток з ПМФ та СПКЯ

Показник	Значення показників	Вік, роки	
		15-16 років	17-17,5 років
ЛГ, МО/л	у дівчат з ПМФ і СПКЯ	$18,3 \pm 1,5$	$18,2 \pm 0,8$
	нормативні	2,4-9,4	3,1-5,7
ФСГ, МО/л	у дівчат з ПМФ і СПКЯ	$3,6 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,3$
	нормативні	1,9-9,8	2,7-4,8
Е2, пмоль/л	у дівчат з ПМФ і СПКЯ	$201,3 \pm 18,3$	$200,2 \pm 21,3$
	нормативні	143-394	188-335
Т, нмоль/л	у дівчат з ПМФ і СПКЯ	$2,8 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,3$
	нормативні	0,6-2,3	1,2-1,9

Середній рівень сироваткового ТТГ у більшості (123 особи – 87,9%) не виходив за рамки нормативних значень ($2,4 \pm 0,2$ мМО/л). У 17 (12,1%) дівчаток підвищення рівня АТ до ТПО, у середньому, до $80,9 \pm 8,7$ МО/л асоціювалося з ехографічними ознаками аутоімунного тиреоїдиту. При цьому діагностувалося збільшення рівня ТТГ, у середньому, до $3,9 \pm 0,8$ мМО/л при одночасному зниженні значень Т4в., у середньому, до $6,3 \pm 0,6$ пмоль/л, тобто, у 17 (12,1%) дівчаток виявлена патологія щитовидної залози на підставі даних гормонального обстеження і ехографії органу.

Функцію кори надниркових залоз оцінювали на підставі показників К, 17-ГОП, ДЕА-с крові. Рівень К, у середньому, склав $415,8 \pm 26,2$ нмоль/л, що не виходить за рамки нормативних значень. Середні значення 17-ГОП, як і рівні ДЕА-С знаходилися в рамках нормативних значень ($2,9 \pm 0,2$ і $6,7 \pm 0,5$ нмоль/л відповідно). Гіперандрогенію наднирково-залозного генезу удалося виявити у 7 (5,0%) дівчаток. Зниження К, у середньому, до $177,7 \pm 12,6$ нмоль/л у них поєднувалося з підвищеними значеннями 17-ГОП до $9,5 \pm 0,8$ нмоль/л. З метою виключення неklasичного варіанту вродженої дисфункції кору наднирників (ВДКН) даній групі пацієнток проведена проба з синтетичним АКТГ – індекс дискримінації у всіх випадках перевищував 0,069 [28].

При подальшому генетичному дослідженні у всіх дівчаток даної групи виявлена мутація гена 21-гідроксилази. Після проведення додаткових методів дослідження і підтвердження діагнозу ВДКН, їм призначено відповідне лікування.

У 128 (91,4%) дівчинки з ПМФ і ПКЯ середній рівень Е2 в сироватці крові в основному знаходився в межах нормативних вікових значень (таблиця 3.3). Відхилення рівня Е2 на 30–50 пмоль/л у бік більшого/меншого значення, в останніх 12 (8,6%) дівчаток, розцінені нами, як діагностично незначимі.

Рівень загального Т, визначуваний в сироватці крові всіх пацієнток з ПМФ і ПКЯ за даними 2Д-ехографії, також як і рівень ЛГ значно перевищував референсні показники у всіх вікових групах (див. табл. 3.3).

З огляду на це цікавим представилося вивчення добової секреції вказаних гормонів. Так, у половини (70 осіб – 50,0%) пацієнток вищі рівні ЛГ відмічені в уранішні години, у 22 (15,7%) – вночі, що свідчить про збереження секреції гормонів більше властивій першій фазі пубертатного періоду. У 7 (10%) дівчаток у віці 14–16 років і у 23 (32%) 17-річних пацієнток нічний рівень ЛГ, на відміну від уранішнього, знаходився в рамках нормативних значень. Відсутність добового профілю секреції ЛГ, більше характерне для зрілого типу функціонування РС, відмічена нами у 49 (34%) підлітків з ПМФ (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4

Добовий повіковий профіль аномального рівня ЛГ у пацієнток з розладом менструації і 2Д-ехографічними ознаками СПКЯ, n=92

Показник	14-15 років, n=55	17 років, n=29
Рівень ЛГ (МО/л) в 8.00	18,3±0,3 (9,5–30,0)	18,4±0,2 (11,0–28,0)
Рівень ЛГ (МО/л) в 23.00	17,7±0,2 (9,6–26,0)	16,8±0,5 (11,0–23,0)

Більшість обстежених (90 осіб – 62,5%) продемонстрували монотонні значення добового профілю Т. Епізодична секреція Т з переважанням його значень в уранішні години виявлена в 39 (27%), вечірньої пори – у 15 (10,5%) пацієнток, притому в 13 з їх числа (вісім 17-річних і п'ять 15–16-річних) виявлена гіперандрогенія, що не діагностується в уранішніх зразках крові.

Нічні значення Прл в 4 (40%) з 10 дівчаток з уранішньою гіперпролактинемією були також підвищені і значимо не відрізнялися від

уранишніх: $720,1 \pm 82,6$ ($591,0-840,0$) і $960,2 \pm 71,5$ ($830,0-1000,0$) мМО/л відповідно ($p < 0,01$). З метою виключення гормон продукуючої пухлини гіпофіза у дівчаток з мототонно підвищеною добовою секрецією Прл виконана магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку з внутрішньовенним введенням контрастної речовини. У ході дослідження в трьох з їх числа виявлена мікроаденома гіпофіза, що зажадало консультації нейрохірурга. В решти 6 (60%) дівчаток нічні значення Прл не перевершували нормативні параметри ($320,1 \pm 38,5$ ($270,0-450,0$) мМО/л). Після набуття підвищених значень К в уранішні години, виявлена гіперпролактинемія розцінена нами стресовою реакцією на узяття крові з вени.

Дослідження добового ритму Прл допомогло також виявити у 16 (11,1%) дівчаток (6 (37,5%) у віці 15–16 років і 10 (62,5%) – 17 років) приховану гіперпролактинемію, що не діагностується при рутинному обстеженні о восьмій годині ранку. Так, рівень сироваткового Прл о третій годині ночі – $789,1 \pm 18,6$ ($568,0-820,0$) і $730,1 \pm 12,8$ ($620,0-890,0$) мМО/л значно перевершував уранішні показники – $354,1 \pm 12,2$ ($260,0-380,0$) і $425,2 \pm 21,5$ ($341,0-512,0$) мМО/л відповідно віковій групі ($p < 0,001$), причому органічна природа гіперпролактинемії у даних пацієток після проведення МРТ головного мозку була виключена. Усім 26 (18%) пацієткам була призначена терапія, направлена на зниження рівня Прл.

Добовий моніторинг рівня К проведено для виключення патології надниркових залоз. Переважання його уранішніх ($429,2 \pm 16,8$ нмоль/л) значень над вечірніми ($243,2 \pm 9,8$ нмоль/л) виключило наявність гормон продукуючих утворень.

Середні значення сироваткового ТЕЗГ у обстежених підлітків з ПМФ, в основному, знаходилися в межах нормативних значень ($39,2 \pm 1,3$ нмоль/л), проте у 49 (35,0%) дівчаток не перевищили 30 нмоль/л.

При рутинному дослідженні гіперглікемія не виявлена нами ні у однієї дівчинки. Середні значення тощакового рівня глюкози крові склали $4,8 \pm 0,05$ моль/л, що не виходить за межі нормативних значень. У ході проведення ГТТ середні значення рівня глюкози, що стимулює, у 30 дівчаток збільшилися до $6,2 \pm 0,3$ ммоль/л, а в 10 з їх числа перевищили $7,8$ ммоль/л, що інтерпретоване нами як порушена толерантність до глюкози. Значень глюкози, що перевищують 11 ммоль/л, не виявлено, що повністю виключило наявність цукрового діабету в обстежених.

Середній вміст імунореактивного інсуліну (ІРІ) натщесерце у пацієнток склав $11,8 \pm 0,8$ мкОД/мл, що не перевищує нормативні параметри, проте у 10 (7,1%) пацієнток відмічені значення, що перевершують 25 мкОД/мл (середнє значення $43,1 \pm 1,4$ мкОД/мл). В ході ГТТ у цих дівчаток рівень того, що стимулює ІРІ перевищив нормативні показники ($89,5 \pm 1,8$ мкОД/мл), що дозволило включити їх в групу з гіперінсулінемією і ризиком розвитку інсулінорезистентності.

Інсулінорезистентність визначалася на підставі розрахункового індексу НОМА. Оскільки у 10 описаних вище пацієнток індекс НОМА виявився значно вищим ($4,1 \pm 0,4$) за вікові нормативи, вони були виключені нами з подальшого дослідження.

Отже, в ході проведення комплексного клініко-лабораторного обстеження по вказаному алгоритму у 59 (42,1%) пацієнтки з ПМФ виявлені інші стани, що супроводжується виникненням СПКЯ.

Після виключення інших причин формування СПКЯ, подальшому спостереженню піддалися 80 дівчаток з клінічними (ПМФ і андроген залежна дермопатія), гормональними (ЛГ > 10 МО/л, рівень загального Т $> 2,5$ нмоль/л) і ехографічними (збільшення об'єму яєчників більше 10 см^2 , наявність в тканині > 12 дрібних анехогенних утворень до 10 мм в діаметрі, збільшення ЯМІ $> 3,5$) ознаками синдрому, яких ми виділили в групу супутніх з СПКЯ без метаболічних порушень і ендокринопатій.

3.2 Клініко-анамнестична характеристика дівчаток-підлітків з синдромом полікістозних яєчників

При детальному вивченні анамнезу 80 пацієток з СПКЯ (основна група), звернуло на себе увагу наявність в сім'ях 10 (12,5%) дівчаток СПКЯ, 5 (6,3%) – жіночого чинника безпліддя. Вік менархе в матерів дівчаток з СПКЯ варіював від 14,8 до 15,6 років, у матерів дівчаток групи контролю – від 11,5 до 12,7 років, середній вік менархе склав $15,2 \pm 0,5$ і $12,2 \pm 0,6$ років, у групах відповідно ($p < 0,001$).

Виявлена достовірна різниця і в середньому віці батьків дівчаток обох груп. Так, матері підлітків контрольної групи були значно молодші за матерів дівчаток групи СПКЯ ($24,3 \pm 0,7$ і $34,7 \pm 0,6$ років відповідно ($p < 0,001$)). Батьки дівчаток з СПКЯ були достовірно доросліше батьків здорових одноліток ($36,8 \pm 0,5$ і $26,8 \pm 0,7$ року відповідно; $p < 0,001$).

Відмічено, що дівчатка з СПКЯ мали достовірно велику масу тіла ($3269,6 \pm 0,8$ і $3054,2 \pm 0,9$ г відповідно, $p < 0,05$) і вищий зріст ($51,5 \pm 0,4$ і $50,5 \pm 0,5$ см відповідно, $p < 0,05$) при народженні, ніж однолітки контрольної групи. Патологія періоду новонародженості і першого року життя, що вимагає госпіталізації і тривалого лікування відмічена у 4 (5,0%) дівчаток із СПКЯ.

Детальне вивчення чинників, на тлі яких відбувалося формування організму і РС, хоча і виявило деякі відмінності між порівнюваними групами, проте, на наш погляд, істотно не вплинуло на формування СПКЯ у підлітків (таблиця 3.5). Аналіз особливостей становлення ритму менструацій показав, що 70 (87,5%) дівчаток з СПКЯ мала своєчасне менархе у віці від 11,9 до 13,1 років, в 5 (6,3%) – з 9 до 11 років. У 5 (6,3%) 16-річних дівчаток відмічена аменорея I. У 2 (10,0%) дівчаток контрольної групи відмічене передчасне менархе, в решти 18 (90,0%) вік менархе не відрізнявся від нормативного. У всіх дівчаток з СПКЯ (100%) ПМФ з'явилися через 6-12 місяців після менархе.

Структура захворювань і станів у дівчаток-підлітків досліджуваних груп (абс., %)

Показник	Основна група, n=80		Контрольна група, n=20		р для χ
	абс.	%	абс.	%	
Дитячі інфекції					
Вітряна віспа	66	82,5	16	80,0	0,28
Краснуха	35	43,8	11	55,0	0,12
Кір	3	3,8*	3	15,0	0,05
Захворювання органів дихання та ротоглотки					
Бронхіт	5	6,3	2	10,0	0,51
Пневмонія	5	6,3***	0	0	0,001
Тонзиліт	50	62,5	10	50,0	0,28
Захворювання шлунково-кишкового тракту					
Гастрит	31	37,5*	3	15,0	0,05
Дискінезія жовчовивідних шляхів	1	1,3***	4	20,0	0,001
Захворювання сечовивідних шляхів					
Цистит	8	10,0*	1	5,0	0,05
Пієлонефрит	1	1,3***	2	10,0	0,01
Інші					
Патологія ССС	80	100,0**	6	30,0	0,01
Міопія	20	25,0	4	20,0	0,31

Показник	Основна група, n=80		Контрольна група, n=20		р для χ
	абс.	%	абс.	%	
Несприятливі фактори зовнішнього середовища					
Розумове навантаження	7	8,8*	5	25,0	0,05
Черезмірне фізичне навантаження	10	12,5*	1	5,0	0,05
Стресові ситуації	73	88,0	17	85,0	0,24

Примітка. р – достовірність відмінностей параметрів основної групи по відношенню до таких контрольної групи по критерію f , де * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Так, олігоменорея відмічена у 41 (51,3%) дівчинки, аменорея II – в 24 (30,0%), аномальні маткові кровотечі (АМК) пубертатного періоду (ПП) – у 6 (7,5%) дівчаток. Усі дівчатка контрольної групи відзначили наявність регулярного ритму менструацій (РРМ): менструації тривали по 4–6 днів, через 28–30 днів, характеризувалися як помірні, безболісні.

При зовнішньому огляді клінічні ознаки андрогенізації були виявлені у 58 (72,5%) дівчаток основної групи (середнє значення гірсутного числа $18,2 \pm 2,4$ балу), що інтерпретується як «патологічний гірсутизм».

У 15 (75,0%) дівчаток контрольної групи середнє значення гірсутного числа склало $5,1 \pm 0,2$ балу, що відповідає «фізіологічному обволосінню», в 5 (25,0%) визначався «межовий з гірсутизмом тип обволосіння» з середнім значенням гірсутного числа в 4 (20,0%) – $9,2 \pm 1,2$ балу.

Вугрові висипання (*acne vulgaris*) різного ступеня вираженості розташовувалися переважно на обличчі у 48 (60,0%) дівчаток з ПКЯ і у 5 (25,0%) дівчаток контрольної групи, на спині і грудях – в 24 (30,0%) і 3 (15,0%) дівчаток порівнюваних груп відповідно, змішане розташування виявлене у 8 (10,0%) дівчаток з СПКЯ, що демонструє майже двократне переважання вказаного захворювання у дівчаток з СПКЯ.

При гінекологічному огляді обволосіння за змішаним типом відмічене у 72 (90,0%) пацієток з СПКЯ і у 4 (20,0%) дівчаток контрольної групи, при цьому, гіпертрофія клітора не виявлена в жодному випадку. Ректальне дослідження у 20 (100%) дівчаток контрольної групи і у 72 (90,0%) дівчаток з СПКЯ не виявило патології з боку внутрішніх статевих органів. Лише у 26 (32,5%) дівчаток з СПКЯ пальпувалися збільшені в об'ємі, безболісні округлі яєчники, що при I ступені чистоти вагінального мазка виключає запальний характер збільшення яєчників.

3.3 Ехографічні особливості органів малого тазу

Для вирішення поставлених завдань комплексна 3Д-трансректальна ехографія виконана 80 дівчаткам з СПКЯ і 20 здоровим дівчаткам контрольної групи, що дозволило виявити ехографічні особливості внутрішніх статевих органів у підлітків при СПКЯ.

Як видно з таблиці 3.6, розміри матки у обстежених одноліток істотно не відрізнялися між собою і від нормативних значень. Ехографічна картина ендометрія в I фазі спонтанного або індукованого дідрогестероном циклу у пацієток з СПКЯ, а також дівчаток контрольної групи не відрізнялася вираженим поліморфізмом, характеризувалася однорідністю, чіткістю контуру на межі з внутрішнім м'язовим шаром й ізоехогенністю. Товщина ендометрія ($6,6 \pm 0,3$ і $5,5 \pm 0,2$ мм в групах відповідно, $p=0,2$) виключала його патологію.

Таблиця 3.6

**Ультразвукові параметри органів малого тазу дівчаток
порівнюваних груп за даними 3Д-комплексної ехографії,
проведеної на 3–5-й день менструального циклу**

Показник	Основна група, n=80	Контрольна група, n=20	Нормативне значення	p для χ
Довжина тіла матки, мм	43,1±00,8	41,5±,9	42,5±0,2	0,23
Ширина тіла матки, мм	36,8±1,2	38,2±1,5	38,5±2,3	0,82
Товщина тіла матки, мм	29,3±1,3	28,6±2,5	28,3±0,9	0,02
Довжина шийки, мм	27,3±0,5	29,5±1,7	25,8±0,2	0,23
М-ехо, мм	6,6±0,3	5,5±0,4	-	0,04
ЯМІ	5,1±0,3**	2,5±0,2	3,5	<0,01
Розширення параметральних судин, асб.ч., %	41 (51,3%)**	6 (30,0%)	-	<0,01
Розширення аркуатних судин, абс. ч.,%	37 (46,3%)	7 (35,0%)	-	0,23
Об'єм правого яєчника, см ³	18,5±0,5***	6,8±0,5	6,9±0,4	<0,001
Довжина, мм	45,2±0,7*	31,2±0,3	30,6±0,8	<0,05
Товщина, мм	39,1±0,5**	20,2±0,3	19,6±0,5	<0,01
Ширина, мм	27,1±0,9*	21,2±0,2	20,5±0,8	<0,05
Об'єм лівого яєчника, см ³	15,1±0,6***	6,2±0,6	6,8±0,4	<0,01
Довжина, мм	41,2±0,3*	31,2±0,3	30,3±0,4	<0,05
Товщина, мм	31,3±0,3**	20,6±0,4	23,1±0,2	<0,001
Ширина, мм	21,1±0,5	24,2±0,6	6,8±	0,23
Середній об'єм яєчників, см ³	17,1±0,7***	6,6±0,2	-	<0,001

Примітка. p – достовірність відмінностей параметрів основної групи по відношенню до такої контрольної групи по критерію f, де * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

У ході комплексної 3Д ТР ехографії органів малого тазу, згідно даним таблиці 3.6, встановлена статистично значима відмінність між розмірами яєчників у дівчаток з СПКЯ, нормативними і дівчаток контрольної групи.

При мультипланарній реконструкції в зрізах яєчників у дівчаток із СПКЯ, збільшених в середньому до $17,1 \pm 0,7 \text{ см}^3$ (min – 13 см^3 , max – 25 см^3), налічувалося до 15–18 фолікулів 0 від 5 до 9 мм. За даними трансректальної 3Д ехографії симетричне збільшення яєчників з різницею в $1\text{--}2 \text{ см}^3$ відмічене лише у 21 (26,3%) дівчинки, асиметричне – в 59 (73,7%), причому в 56 (94,9%) з їх числа дійсний об'єм правого ($18,5 \pm 0,5 \text{ см}^3$) був більше лівого ($13,7 \pm 0,5 \text{ см}^3$), в 5 (8,2%) – об'єм лівого ($17,6 \pm 0,8 \text{ см}^3$) був більше правого ($13,5 \pm 0,8 \text{ см}^3$) яєчника на 3 см^3 і більш (у середньому на $4,8 \pm 0,3 \text{ см}^3$).

У контрольній групі розміри яєчників були порівняними з даними літератури [2, 29], середній об'єм органів склав $6,6 \pm 0,5 \text{ см}^3$ і не перевершував допустимі розміри для підлітків при ТР дослідженні [9]. Цікаво відзначити, що у 14 (70%) дівчаток з РРМ, без ознак овуляції в попередньому циклі за даними ехографії, асиметрія також не виявлена ($VOD=7,2 \pm 0,7$ і $VOS=6,2 \pm 0,6 \text{ см}^3$), хоча деяка перевага розмірів правого яєчника над лівим нами все ж відмічено, що сповна допустимо [2].

Використання томографії як функції ехографії для обробки зображення дозволило детально вивчити структуру яєчників.

У 45 (56,3%) пацієток з СПКЯ переважало дифузне розташування рівнокаліберних фолікулів ($\varnothing \approx 6 \text{ мм}$) за всім обсягом ехопозитивної строми (рівнокаліберний тип будови фолікулярного апарату яєчників), у 35 (43,7%) дівчаток – переважно периферичне розташування великих ($\varnothing=6\text{--}8 \text{ мм}$) і центральне дрібних ($\varnothing=3\text{--}4 \text{ мм}$) фолікулів (різнокаліберний тип будови фолікулярного апарату яєчників).

Ознака «намисто» з рівнокаліберними включеннями по периферії зареєстрована лише у 3 (3,8%) дівчаток на початку УЗД. Проте, детальне

вивчення досліджуваного органу в 3Д-режимі, дозволило візуалізувати поодинокі фолікули рівного діаметру і за всім обсягом органу.

Отже, часто описуваного ультразвуковими фахівцями при 2Д ТА ехографії окремо афолікулярного фрагмента строми виявлено не було. Використовуючи можливості 3Д-ехографії ділянки гіперехогенної строми яєчників, удалося візуалізувати лише у 18 (22,5%) пацієток.

Ураховуючи цю обставину, ми не обчислювали коефіцієнт відношення об'єму яєчників до об'єму строми і площі строми до площі всього яєчника.

У 48 (60,0%) підлітків з СПКЯ нерівні контури фолікулів мали підвищену ехогенність, а самі фолікули в 36 (45,0%) утворювали групи без видимого «лідера».

Гіперехогенність стінки анехогенних включень ми пов'язуємо з гіперплазією (інколи з лютеїнізацією) клітин внутрішніх оболонок фолікулів, що атрезуються [43].

У ряді випадків по контуру яєчника ми визначили наявність ехопозитивного лінійного віддзеркалення товщиною не більше 1,5 мм. Вважаємо, що дана структура може відповідати межі тканини яєчника з оточуючими органами, ймовірніше, пов'язана з функціональним станом кишки.

Отже, використовуваний режим і спосіб ехографії дозволив виділити два типи будови яєчників у підлітків з СПКЯ при нормативному ІМТ: рівнокаліберний тип (РВК), що характеризується наявністю розташованих за всім обсягом ізоехогенної строми рівновеликих фолікулів ($\text{Ø} \approx 6$ мм) і різнокаліберний тип (РЗК) з наявністю фолікулів різного діаметру (від 3 до 9 мм) і меншим розміром органу – $15,1 \pm 0,8$ (13–18) і $19,0 \pm 0,3$ (15–25) – розміри яєчників при РЗК і РВК типах будови відповідно, $p \leq 0,03$), що наведено на рисунку 3.2.

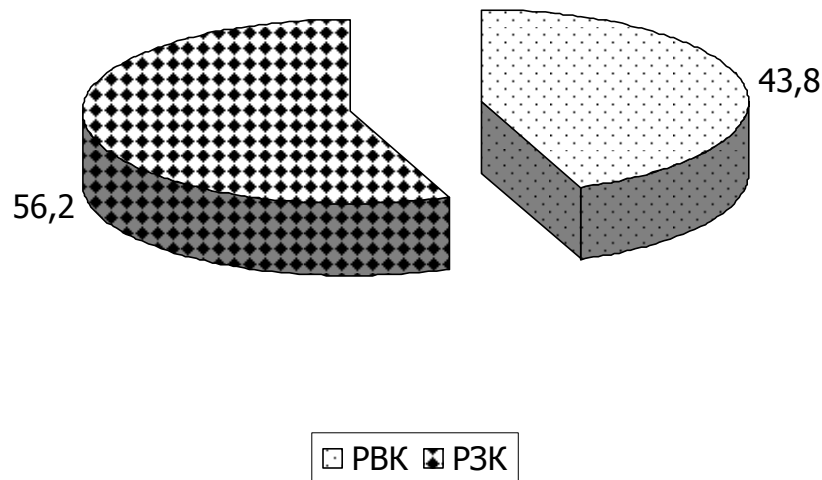


Рис. 3.2. Типи будови яєчників у підлітків з СПКЯ (за даними комплексної трансректальної 3Д-ехографії).

У 14 (70,0%) дівчаток контрольної групи, що не мають ознак овуляції, фолікулярний апарат був представлений 7–9 округлими анехогенними різновеликими включеннями, що мають ізоехогенні контури, діаметр $6,1 \pm 0,6$ мм, розташованими за всім обсягом ехопозитивної строми. Відсутність включень більшого діаметра у підлітків контрольної групи на 3–5-й день циклу, побічно вказує на наявність закономірного процесу атрезії нездібних до подальшого зростання фолікулів.

У дівчаток з СПКЯ відмічено збільшення ЯМІ, у середньому, до $5,1 \pm 0,2$ на відміну від дівчаток групи контролю ($2,4 \pm 0,2$), $p < 0,01$.

При проведенні КДК в 35 (35%) з 100 обстежених спостерігалися розширення аркуатних вен, у середньому, до $3,8 \pm 0,4$, у 40 (40%) – розширення судин маткового сплетення, у середньому, до $4,6 \pm 0,5$ з деякою звитістю контурів, так нехарактерною для віку обстежених, при одночасному збідненні внутрішньоматкового кровотоку. При цьому у дівчаток з СПКЯ ВРВМТ зустрічалося майже в 2 рази частіше, ніж у здорових одноліток. Розширення аркуатних вен відмічене у 30 (37,5%)

пацієнок основної групи і у 3 (15,0%) дівчаток групи контролю, розширення судин маткового сплетення – у 34 (42,5%) дівчаток з СПКЯ і у 4 (20,0%) здорових одноліток, $p < 0,01$. Загалом, у 53 (66,3%) пацієнок виявлене ВРВМТ I ст. і у 16 (20,0%) пацієнок – II ст. ВРВМТ, III ст. не зареєстроване.

За даними ЕК більш ніж в половини (47 осіб – 58,8%) підлітків з ПКЯ вже на 3–5-й день спонтанної (індукованої) менструації визначалося значне збільшення кровотоку в центральній зоні яєчників.

При імпульсній доплерометрії у пацієнок з СПКЯ реєструвався кровотік, що перевершує нормативні показники МАШ ($15,6 \pm 0,4$ см/с (9–16,7)) і ІР ($0,66 \pm 0,02$ см/с (0,49–0,77)). Вищі показники судинної резистентності внутрішньояєчникової гемодинаміки виявлені нами при РВК типові будови яєчників в порівнянні з РЗК, проте вказані відмінності недостовірні, $p = 0,3$. У контрольній групі значення МАШ відповідало, у середньому, $6,8 \pm 0,6$ см/с (4,7–10,3) ІР – $0,49 \pm 0,02$ (0,34–0,56). У 6 (30%) з них, переважно в правому яєчнику, візуалізувалися нечіткі ехоструктури підвищеної ехогенності діаметром 2–5 мм з реєстрацією менш високих цифр ІР ($0,48 \pm 0,02$), розцінені нами як «білі тіла» [2]. В решти 14 (70%) дівчаток реєструвався ІР, відповідний нормативним показникам для неовулюючого яєчника ($0,52 \pm 0,03$).

3.4 Дані лабораторних досліджень

Ураховуючи, що критерієм відбору пацієнок в групу з СПКЯ з'явилася відсутність патологічних змін гормонів, відповідальних за роботу інших ендокринних органів, ми визнали можливим не давати їх детальний опис.

Зважаючи на виявлену гетерогенність ехографічних параметрів пацієнок з СПКЯ представилося доцільним проаналізувати гормональ-

ний профіль дівчаток з різними типами будови яєчників і зіставити наявні гормональні параметри з такими у здорових одноліток.

Результати порівняльного аналізу рівня основних гормональних маркерів СПКЯ залежно від типу будови яєчників виявили, що у дівчаток з РВК середні рівні сироваткових значень ЛГ і Т достовірно вище, ніж у дівчаток з РЗК ($p \leq 0,03$). Притому середні геометричні величини вказаних параметрів пацієток значимо перевершують такі дівчаток контрольної групи ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,05$), що наведено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Вихідні значення середніх геометричних величин і логнормальний розподіл досліджуваних гормонів в сироватці крові на 3–5-й день циклу

Показник	Основна група, n=80		Контрольна група, n=20	р для χ	
	РЗК, n=35	РВК, n=45		РЗК/РВК	осн./контр.
ЛГ, МО/л	16,3±1,2 (13-21)*	20,5±2,3 (15-28)	6,1±0,7 (4-9)***	<0,03	<0,001
ФСГ, МО/л	6,9±1,0 (3-11)	6,8±0,8 (3-10)	5,0±0,5 (4-8)	0,4	0,3
Т, нмоль/л	2,9±0,2 (2,6-3,8)	4,6±0,3 (3,7-5)	1,5±0,1 (1,2-2)*	<0,03	<0,05
Е2, пмоль/л	185,1±18,1 (68-448)	204,2±12,3 (105-423)	171,2±11,5 (78-434)	0,4	0,3

Примітка. р – достовірність відмінностей параметрів основної групи по відношенню до таких контрольної групи по критерію f, де * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$.

Середні значення сироваткового ФСГ і Е2 в групі із синдромом полікістозних яєчників істотно не відрізнялися при РЗК і РВК типах будови яєчників.

Вивчені параметри ліпідного метаболізму у дівчаток з СПКЯ і дівчатками контрольної групи були порівнянні і, в основному, не виходили за рамки нормативних значень: ХС – $4,13 \pm 0,11$ ммоль/л, ЛПВЩ – $1,33 \pm 0,06$ ммоль/л, ЛПНЩ – $2,21 \pm 0,15$ ммоль/л, ТГ – $0,91 \pm 0,10$ ммоль/л, КА – $2,02 \pm 0,08$, що протиречить думці дослідників, що вважають, що у пацієток з ПКЯ ліпідні порушення розвиваються вже з раннього віку і з часом призводять до атеросклерозних змін сонної артерії [18].

При оцінці показників згортаючої системи крові істотних відмінностей у дівчаток обох груп також не виявлено, $p=0,2$.

За даними ензимодіагностики захворювань печінки в досліджуваних 100 (80 дівчатка з ПКЯ і 20 здоровими однолітками) пацієток не виявлено: АЛТ – $20,2 \pm 0,2$ ОД/л, АСТ – $22,1 \pm 0,2$ ОД/л, ЛФ – $74,4 \pm 7,3$ ОД/л, що дозволило використовувати препарати для лікування СПКЯ без обмежень.

З урахуванням представлених даних було вирішено включити в схему лікування хворих, що відмовляються від гормональних препаратів, комплекс рослинних модуляторів естрогенного метаболізму і ангиогенезу (рослинні дофамінміметики).

В той же час, при згоді з гормональним лікуванням, підліткам з СПКЯ були вибрані монофазні низько дозовані комбіновані оральні контрацептиви (КОК), що містять крім етінілестрадіолу і хлормадінолу ацетат. Вибір препарату був продиктований документальними даними про хорошу його переносимість підлітками і молодими жінками при мінімальному впливі на ліпідний і вуглеводний обмін, стан біотопів кишечника і піхви, психічний статус [9, 108].

Отже, отримані нами результати підтверджують науково обґрунтування різних схем медикаментозної корекції в СПКЯ в ПП.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Зінченко ВМ. Актуальные аспекты патологии яичников в пубертатном периоде. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016;27(2):108–13.

2. Зінченко ВМ. Сучасні аспекти новоутворень яєчників у дівчат-підлітків. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(2):89–93.

3. Зінченко ВМ. Надлишкова маса тіла як фактор ризику оваріальної дисфункції у пубертатному періоді. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (25 травня 2017 року, м. Київ). 2016;27(2):224.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ У ПУБЕРТАТНОМУ ПЕРІОДІ

4.1 Найближчі наслідки лікування

На підставі випадкової вибірки, відповідно до дизайну дослідження 80 дівчаток з СПКЯ було проліковано таким чином: гормональне лікування (монофазний низько дозований контрацептив, що містить в кожній пігулці 30 мкг етінілестрадіолу і 2 мг хлормадінолу (Белара) у традиційному (21/7) режимі) отримали 20 (25%) дівчаток (група 1) протягом 6 циклів, що оформили інформовану згоду на лікування і що не мають протипоказань до її призначення.

Для уточнення ефективності різних режимів призначення КОК, останнім 40 (53%) (група 3) дівчаткам призначений той же контрацептив (30 мкг етінілестрадіолу і 2 мг хлормадінолу) в пролонгованому (63/7) режимі (по одній пігулці щодня протягом двох курсів з 7-денною перервою між ними). 20 (25%) дівчаткам (група 2), через наявні протипоказання до прийому КОК, або відмови від гормонотерапії, було проведено лікування комплексним препаратом (Оваримедин), що поєднує у своєму складі екстракт солодки голої (*Glycyrrhiza glabra*) – 250 мг (mg), стандартизований до 20% гліциризинової кислоти, екстракт прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus*) – 100 мг (mg), що містить не менше 0,6% аукубіну та не менше 0,5% агнузиду та екстракт кориці (*Cinnamomum cassia*) – 50 мг (mg). (таблиця 4.1). Групи були порівняні по наявності пацієток з різними типами будови (РВК і РЗК) фолікулярного апарату яєчників.

Причини відмови від призначення гормональної терапії

Показник	Кількість, n=20
Об'єктивні	
Наявність нікотинової залежності (паління більше 12 цигарок на день)	3 (15%)
Суб'єктивні	
Побоювання тромбозу при наявності проявів варикозної хвороби	4 (20%)
Невдалий досвід прийому КОК	4 (20%)
Побоювання збільшення маси тіла на фоні лікування	4 (20%)
Нез'ясоване негативне відношення до гормонотерапії	5 (25%)

Всі пацієнтки отримали терапію в повному об'ємі. Незалежно від способу лікування спостерігалися короткочасні побічні ефекти. Найбільш частими (56 пацієнток – 70%) виявилися нетривалі диспепсичні розлади, в основному характерні для пацієнток групи 2, тривалість і інтенсивність яких не з'явилися причиною відміни препаратів і згодом нівелювалися самостійно.

З 34 (42,5%) пацієнток, в яких на тлі лікування виник головний біль, більшість (20 осіб – 58,8%) приймали КОК в пролонгованому режимі. Дівчаток, що приймають КОК в 21/7 режимі головний біль непокоїв в 2 рази рідше 10 (29,4%), ніж дівчаток групи 3 і в 2 рази частіше, ніж дівчаток, що приймають РД – 2 (5,9%) (RR=2,01, 95% CI 1,1–2,8, p=0,03).

Побічні реакції у вигляді міжменструальних кров'янистих виділень, надбавки у вазі, мастодинії, набрякості виявлені лише у пацієнток на тлі гормонотерапії.

Кровотечі «прориву» тривалістю від 3 до 6 днів протягом прийому перших трьох упаковок КОК виявлені у 3 (15%) дівчаток групи 1 і в 10 (25%) групи 3. У подальшому мізерні, короткочасні кров'янисті виділення на тлі прийому КОК відмічені лише одної (5%) дівчинки з групи 3.

Мізерні непостійні кров'яні виділення тривалістю менше 10 днів відзначили 4 (20%) дівчинки групи 1 і 11 (27,5%) дівчаток групи 3, також, в основному, на початку гормонотерапії. Під час 4–6-го циклу лікування число пацієнток з вказаними скаргами в групі прийому КОК в 21/7 режимі скоротилося в 2 рази (2 особи – 10%), в групі прийому КОК в 63/7 режимі – до 4 (10,0%) чоловік. Середня тривалість кровотеч при цьому, не перевищувала одного-двох днів.

У дні перерви прийому КОК у всіх пацієнток регулярно спостерігалися менструально-подібні реакції. При оцінці загального об'єму крововтрати на тлі гормонотерапії відмічено його неухильне зниження, за відсутності випадків виникнення аменореї. У 12 (60%) хворих 2 групи в процесі прийому РД відмічено зменшення тривалості затримок менструацій. Регулярний менструальний цикл відмічений у 6 (30%) дівчаток, решта продовжували мати РМ.

Незначна надбавка ваги (на 1–2 кг) в перших 2–3 місяці лікування КОК відмічена в 10 і 60 (16,7%) випадках, притому достовірних відмінностей по даному параметру в групах 1 і 3 виявлено не було (3 – 15,7% і 8 – 20,0%) відповідно, $p=0,3$). Рекомендації щодо дотримання дієти на тлі гормонотерапії, що полягає в зменшенні прийому легкозасвоюваних вуглеводів і зниженні вжитку рідини, дозволили повернутися до вихідної і бажаної ваги пацієнток надалі.

Нагрубання молочних залоз (15%), відчуття набрякості (40%) відмічене у пацієнток, в основному на початку гормонотерапії (перша-третя упаковка КОК).

Через 3 місяці прийому КОК відмічена лише тенденція до зменшення гірсутизму (гірсутне число до лікування: $18,2 \pm 2,1$ балу, через 3 місяці лікування: $17,2 \pm 2,2$ балу, $p > 0,05$), достовірна зміна гірсутного числа ($11,4 \pm 0,3$ балу, в порівнянні з вихідним значенням $p < 0,001$) сталася лише через 6 місяців лікування. Це може бути пояснено фізіологічним циклом зростання волосся, який складає 6 місяців. Проте вказані зміни відмічені нами менш ніж в половини – 24 з 54 (44,4%) – дівчаток груп 1 і 3, що мають початково клінічні ознаки андрогенізації що, ймовірно, пов'язані з тим що, на думку авторів, вираженість гірсутизму значимо зменшується лише через 12 місяців прийому КОК [31, 118]. Після трьох місяців гормонотерапії у пацієток також зменшилася кількість та інтенсивність вугрових висипань на різних ділянках шкіри, особливо у дівчаток, що приймали КОК в пролонгованому режимі (більш ніж в половини дівчаток). У всіх 6 (10%) пацієток групи 2 з клінічними ознаками андрогенізації, рівень гірсутного числа на тлі прийому РД не змінився, що побічно демонструє неефективність вказаних препаратів в лікуванні «андрогензалежної дермопатії».

У процесі лікування печінкові ферменти у всіх хворих відповідали нормативним значенням ($23,3 \pm 2,2$; $24,3 \pm 1,3$; $82,3 \pm 8,2$ ОД/л – АЛТ, АСТ, ЩФ, відповідно).

З метою виявлення ехографічних особливостей внутрішніх статевих органів на тлі використовуваного лікування, комплексна 3Д ТР ехографія проведена пацієнткам на 5–7-й день відміни третього і шостого циклів прийому КОК і на 3–5-й день менструації (за відсутності, в будь-який день) через 3 і 6 місяців прийому препаратів, що містять РД.

За даними ехографії, об'єм яєчників між третім і четвертим циклами терапії варіював від $3,9$ до $18,1$ см³, після 6 циклу – від $3,2$ до $16,1$ см³. При цьому в 63 з 80 (77,5%) пацієток (16 (80%), 8 (40%) і 39 (97,5%) дівчаток груп 1, 2 і 3, відповідно) дійсні розміри яєчників відповідали встановленим

нормативам ($\leq 10 \text{ см}^3$), проте не завжди знаходилися в рамках вікових параметрів ($6,8 \pm 0,4 \text{ см}^3$). Поважно відмітити, що у дівчаток 1 групи медіана об'єму яєчників після лікування була достовірно меншою такий дівчаток з групи 2 ($6,3 \text{ см}^3$ vs. $9,4 \text{ см}^3$, $p < 0,01$), і достовірно перевищувала таку дівчаток групи 3 ($6,3$ проти $5,0 \text{ см}^3$, $p < 0,01$). Для ефективного прикладу всі пацієнтки, залежно від об'єму яєчників після лікування, були рандомізовані на дві підгрупи: дівчатка з об'ємом яєчників $\leq 10 \text{ см}^3$ ($n=63$) і 11 см^3 и більше ($n=17$), що наведено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Розподіл пацієнток груп, що вивчаються, залежно від дійсного об'єму яєчників через 6 місяців лікування

Середній об'єм яєчників, см^3	Групи			р для χ	
	Група 1 (КОК 21/7 режим)	Група 2 (ІЗК і ЕГКГ)	Група 3 (КОК 63/7 режим)	Половина групи	Третина групи
$\leq 10 \text{ см}^3$ (78%)	16 (80%)	8 (40%)*	39 (97,5%)	0,05	0,2
$\geq 11 \text{ см}^3$ (22%)	4 (20%)	12 (60%)*	1 (2,5%)**	0,05	0,001

Примітка. р – достовірність відмінностей параметрів основної групи по відношенню до такої контрольної групи по критерію f , де * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

Як видно з представлених даних, прийом 6 циклів КОК, незалежно від режиму (16 (80%) і 39 (97,5%) в групах 1 і 3, відповідно), супроводжувався зменшенням початково збільшених в об'ємі яєчників до встановлених нормативів ($\leq 10 \text{ см}^3$) в 2 і більше разів частіше, ніж використання протягом шести місяців негормональних засобів рослинного походження (8 осіб – 40%). Через 6 місяців гормонотерапії пацієнток з патологічним

об'ємом яєчників в групі, що приймає КОК в 63/7 режимі, було в 4 рази менше, ніж пацієнток, що використовують КОК в 21/7 режимі, незалежно від вихідного типу будови органу (4 (20%) і 1 (2,5%) в групах 1 і 3 відповідно). На думку ряду авторів, подібна динаміка пояснюється більш вираженим гальмуванням андрогенів в яєчниках на тлі безперервного використання КОК [36, 126].

Закономірною відповіддю на прийом КОК багато авторів рахують візуалізацію на ехограмах пацієнток мультифолікулярних яєчників (МФЯ), що налічують в зрізі до 8–10 антральних фолікулів [2, 132]. Згідно отриманим даним, в нашому дослідженні вказаний «оваріальний механізм дії» КОК отриманий в 37 з 60 (61,7%) дівчаток з СПКЯ.

Цікавим представилося вивчення характеру розташування антральних фолікулів в зменшеному об'ємі строми яєчників залежно від вихідного типу будови яєчників. Як виявилось, у дівчаток, спочатку РЗК, що мають, будова фолікулярного апарату яєчників, фолікули розташовувалися дифузно в 100% випадків, тоді як при РВК – в 79% дифузно, в 21% – переважно по периферії.

У дівчаток, що приймають РД, також відмічено зменшення кількості фолікулів в яєчниках в середньому до 9,6 в зрізі. Притому, різні по діаметру фолікули, незалежно від початкового типу будови, стали розташовуватися дифузно (медіофолікулярний тип будови) [32, 140].

Трансформована таким чином структура яєчників, інтерпретована нами як мультифолікулярна, характерна для підліткового періоду. У 4 (20%) дівчаток-підлітків відмічені ознаки овуляції, що відбулася, в циклі, попередньому дослідженню. Не дивлячись на це, регулярний ритм менструації (РРМ) у пацієнток групи 2 спостерігався лише при значному зменшенні розмірів яєчників (з $16,2 \pm 2,4$ до $9,2 \pm 0,8$ см³, $p=0,02$). Олігоаменорея супроводжувалася збереженням збільшеного об'єму яєчників ($16,2 \pm 2,4$ проти $14,1 \pm 1,2$ см³, $p=0,2$).

За даними лікування, що проводиться, звертало на себе увагу деяке збіднення судинного малюнка в яєчниках в порівнянні з наявною гіперваскуляризацією їх строми до лікування.

Результати динамічної доплерометрії внутрішньоovarіального кровотоку представлені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Доплерометричні показники (МАШ, ІР) внутрішньоєчникового кровотоку за відсутності ознак овуляції

Групи дослідження	МАШ внутрішньоєчникового кровотоку (см/с)			Мінімальний ІР		
	Початково	В процесі лікування		Початков о	В процесі лікування	
		3 міс.	6 міс.		3 міс.	6 міс.
1 (прийом КОК 21/7 режим), n=20	15,6±0,4 (9,1-16,8)	11,6±0,2 (6,3-13,2)	8,8±0,4 (5,8-13,5)*	0,7±0,06 (0,48-0,78)	0,6±0,1 (0,51-0,98)	0,6±0,1 (0,52-0,85)
2 (прийом РД), n=20		11,8±0,3 (7,1-14,3)	10,2±0,3 (6,1-14,2)		0,7±0,2 (0,52-0,86)	0,7±0,1 (0,51-0,84)
3 (прийом КОК 63/7 режим), n=40		10,8±0,3 (5,6-14,4)	8,4±0,3 (5,1-12,6)*		0,6±0,1 (0,52-0,99)	0,63±0,2 (0,51-0,87)
Контр. група, n=20	8,8±0,8 (4,8-10,4)			0,5±0,02 (0,48-0,57)		
Норматив	8,8±0,8 (4,8-14,2)			0,5±0,01 (0,49-0,61)		

Примітка. p – достовірність відмінностей параметрів, що вивчаються, в групах в процесі спостереження для χ^2 , де * – $p \leq 0,05$; 1 – нормативні значення МАШС і ІР для неовулюючого яєчника.

Згідно з представленими даними, незалежно від вигляду лікування в перші місяці відмічено достовірно значиме зниження МАШ ($11,6 \pm 0,24$; $11,8 \pm 0,3$; $10,8 \pm 0,3$ см/с у групах 1, 2 і 3 відповідно, $p=0,2$). Проте, значень МАШ, порівнянної з такими групи контролю і референсними значеннями, удалося досягти лише до кінця гормонотерапії ($8,8 \pm 0,4$ і $8,4 \pm 0,3$ см/с в групах 1 і 3 відповідно). Виявлено, що у хворих, що отримували КОК (групи 1 і 3) протягом шести місяців, було достовірне зниження МАШ в яєчникових артеріях в порівнянні з хворими групи прийому РД і що не мають овуляції. Встановлено, що тривалість прийому РД не впливає на рівень МАШ ($11,8 \pm 0,3$ і $10,2 \pm 0,3$ см/с через 3 і 6 місяців терапії, $p=0,06$).

На тлі лікування, незалежно від виду і часу вживання, в групах відмічено значиме зниження ІР, порівнянне з наявними нормативними параметрами і значеннями у здорових одноліток і виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ІР і РРМ ($r=0,51$, $p<0,01$) у хворих групи 2.

Оцінка гормональних параметрів, що вивчаються, в ході дослідження проводилася відповідно до наявних нормативних значень для дівчаток у віці 14–16 років [9, 150].

У пацієток групи 1 (21/7 режим КОК) вже через 3 місяці лікування, відмічено достовірно значиме зниження рівня секреції ЛГ на 5-й день безгормонального інтервалу (БГІ) в порівнянні з вихідними значеннями ($5,8 \pm 0,8$ проти $17,8 \pm 0,4$ МО/л, $p<0,001$). Притому, вивчення концентрації сироваткового ЛГ в подальших 3 місяці прийому КОК в 21/7 режимі не виявило статистично значимої відмінності ($5,8 \pm 0,8$ проти $5,6 \pm 0,3$ МО/л, $p=0,6$).

Настільки значимого зниження ЛГ, характерного для дівчаток, що приймають КОК, у пацієток, на фоні РД не відмічене.

Проте встановлена зворотна кореляційна залежність відновлення РРМ від рівня ЛГ через 3 місяці терапії РД ($r = -0,45$; $p<0,0001$).

Вже через три місяці гормонотерапії відмічено значимо більше зниження рівня ЛГ в сироватці крові у дівчаток групи 3 в порівнянні з однолітками групи 1 ($1,3 \pm 0,1$ проти $5,8 \pm 0,8$ МО/л, $p < 0,001$).

Надалі рівень показника, що вивчається, в групі прийому КОК в 63/7 режимі істотно не мінявся ($1,3 \pm 0,1$ проти $1,1 \pm 0,2$ МО/л, $p < 0,001$). Подібна закономірність характерна і для пацієток, що використовують КОК в 21/7 режимі ($p = 0,6$), що вказує на можливість використання гормонотерапії, за необхідності, лише 3 місяці.

На тлі прийому КОК відмічено різке збільшення сироваткового К, з недостовірною різницею більш виражене у пацієток групи 3 ($368,9 \pm 2,2$ проти $425,8 \pm 1,3$ нмоль/л, $p = 0,3$).

Аналіз динаміки значень Прл у вказаних групах на тлі лікування виявив схожі, але такі, що не виходять за рамки вікових нормативів, зміни. Так на тлі терапії КОК в режимі 21/7 рівень Прл зріс з $302,3 \pm 5,8$ до $350,8 \pm 5,8$ мМО/л, що значно нижче, ніж в групі, що використовує КОК в 63/7 режимі, де відмічено значиміше підвищення його значень з $299,2 \pm 5,8$ до $478,9 \pm 12,8$ мМО/л через 6 місяців терапії, $p < 0,005$.

Прийом РД протягом 6 місяців істотно не вплинув на вихідні значення К ($274,3 \pm 5,1$ проти $301,6 \pm 2,2$ нмоль/л, $p = 0,2$) і Прл ($270,5 \pm 15,1$ проти $286,4 \pm 15,8$ мМО/л, $p = 0,1$), що виключає необхідність динамічного контролю вказаних гормонів під час лікування негормональними препаратами.

Секреція Т на 5-й день третього 7-денного БГІ прийому КОК (3 місяці лікування) у дівчаток групи 1 склала, у середньому, $1,5 \pm 0,1$ нмоль/л, майже в 2 рази нижче за його вихідні величини ($3,0 \pm 0,3$ нмоль/л, $p < 0,05$). Прийом РД істотно не вплинув на рівень Т, значення якого навіть через 6 місяців терапії продовжували перевищувати референсні ($3,3 \pm 0,3$; $3,1 \pm 0,3$; $2,6 \pm 0,2$ нмоль/л початково, через 3 і 6 місяців лікування відповідно, $p = 0,2$). При цьому, нами встановлена

зворотна кореляційна залежність між рівнем сироваткового Т і РРМ ($r = -0,51$, $p=0,01$).

Значимих відмінностей по впливу порівнюваних режимів КОК на рівень Т, визначуваного на 5-й день БГІ через 3 (1,7±0,2 проти 1,2±0,1 нмоль/л – в групах 1 і 3 відповідно, $p=0,22$) і 6 (1,3±0,1 проти 1,2±0,2 нмоль/л – в групах 1 і 3 відповідно, $p=0,46$) місяців гормонотерапії нами не встановлено. Проте, в групі пролонгованого режиму КОК відмічена слабка зворотна кореляція між рівнем Т після відміни КОК (5-й день МПР) і відновлення РРМ ($r = -0,31$; $p=0,08$).

У перші місяці гормонотерапії спостерігалось майже двократне зниження рівня сироваткового Е2 (з 190,5±3,2 до 116,2±2,2 пмоль/л і з 211,3±11,5 до 92,8±6,5 пмоль/л в групах 1 і 3 початково і через 3 місяці, відповідно, $p<0,05$), так що його значення виходили за рамки «терапевтичного вікна». При цьому медіана Е2, визначуваного в сироватці крові на 5-й день БГІ у пацієток через 3 місяці прийому КОК в 21/7 режимі, значно перевершувала таку у пацієток, що використовують КОК в 63/7 режимі (109,5 проти 87,2 пмоль/л, $p<0,05$). У наступних трьох цикли лікування відмічено деяке збільшення значень Е2, при цьому вказані відмінності в групах зберігалися (151,2±8,3 і 119,7±9,5 пмоль/л в групах 1 і 3 відповідно).

РД істотно не вплинули на середні значення Е2, які відповідали нижній межі нормативних значень впродовж всього спостереження (178,4±3,6; 162,7±4,6 і 160,7±2,6 пмоль/л початково, через 3 і 6 місяців лікування відповідно, $p=0,3$). Встановлена тенденція до відмінності у вмісті Е2 в сироватці крові після лікування у пацієток групи 2 залежно від ритму менструації статистично недостовірною ($p=0,09$), хоча і просліджується.

Вивчення вмісту ТЕЗГ на тлі прийому КОК, як важливого чинника оцінки рівня циркулюючих андрогенів, показало достовірно значиме підвищення його значень з 30,1 (16,2–58,1) до 124,3 (61,1–159,3) пмоль/л

в режимі 21/7 і з 36,1 (18,5–62,1) до 179,3 (76,5–259,3) пмоль/л в 63/7 режимі, $p < 0,005$. Концентрація ТЕЗГ у дівчаток групи 2 на тлі лікування статистично значимо не відрізнялася від такої до лікування ($p = 0,3$) і відповідала значенням нижній межі норми.

4.2 Віддалені наслідки лікування

Ефективність терапії передбачалося оцінювати двічі – через 3 і 6 місяців відміни лікування за наступними критеріями: 1 – наявність РРМ (не менш двох самостійних менструацій за 3 місяці), 2 – зменшення дійсного об'єму яєчників до 10 см^3 за даними контрольної ехографії через 3 і 6 місяців відміни терапії, 3 – нормалізація рівня основних гормональних маркерів ПКЯ (при перевищенні нормативних значень навіть одного параметра, результат оцінювався як негативний).

Через 3 місяці відміни терапії РРМ відмічений у 11 (55%) пацієнток 1 групи і у 9 (45%) пацієнток групи 2, що на 15% дівчаток більше, ніж на тлі прийому РД (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Характер менструацій в досліджуваних груп пацієнток через 3 місяці відміни терапії

Показник	До лікування	Через 3 міс. після відміни лікування		
	Основна група, n=80	Група 1, n=20	Група 2, n=20	Група 3, n=40
РРМ	0	11 (55%)	9 (45%)	38 (85%%)
Олігоменорея	43 (53,8%)	5 (25%)	10 (50%)	4 (10%%)
АМК ІІІ	6 (7,5%)	1 (5%)	0	1 (2,5%%)
Аменорея ІІ	24 (30%)	2 (10%)	1 (5%)	1 (2,5%)
Аменорея І	6 (7,5%)	0	0	0

Згідно даних таблиці 4.4, пролонгований режим КОК ефективний у 85% незалежно від характеру тих, що є до лікування ПМФ через 3 місяці відміни препарату.

Через 6 місяців після відміни лікування ПМФ у вигляді олігоменореї і аменореї II мали 24 (30%) пацієнтки: 7 (35%), 11 (55%) і 6 (15%) дівчаток – підлітків груп 1, 2, 3 відповідно, що істотно не відрізняється від попередніх результатів (3 місяці без лікування) (див. табл. 4.1). АМК ПП не виявлені ні у однієї дівчинки.

До кінця спостереження РРМ мали 57 (71,3%) пацієнток: 11 (55,0%), 9 (45,0%), 37 (92,5%) з груп 1, 2, 3 відповідно. Олігоменорея через 6 місяців відміни терапії виявлена у 20 (25,0%) дівчаток: 5 (25,0%), 10 (50,0%), 5 (12,5%) з груп 1, 2, 3 відповідно, аменорея II – в 4 (5,0%): 2 (10,0%), 1 (5,0%) і 1 (2,5%) з груп 1, 2, 3 відповідно.

При детальному аналізі отриманих результатів, було виявлено, що вживання КОК в 21/7 режимі в порівнянні з РД дещо частіше сприяє відновленню ритму менструацій. Більш виражені закономірності виявлені при порівнянні результатів гормонотерапії в різних режимах. Вживання КОК в 63/7 режимі збільшує прогноз РРМ в 1,4 разу (RR=1,5; 95% CI 1,2–2,2; p=0,05) в порівнянні з використанням препарату в 21/7 режимі і в 1,7 разів в порівнянні з використанням (RR=1,8; 95%CI 1,2–2,8; p=0,02). Виявлено також, що у дівчаток з ПКЯ у віці 16 років недостатній ефект від використання КОК мав місце в 1,7 разу частіше в порівнянні з дівчатками 14 років (RR=1,8; p=0,02; 95% CI 1,2–2,8).

Збереження отриманого позитивного впливу гормонотерапії на зростання волосся в гормональних зонах і стан шкіри протягом 6 місяців після лікування спостерігалось в 18 (75%) з 24 дівчаток.

Згідно встановленим раннім критеріям ефективності кожного з використовуваних видів терапії підлітків з ПКЯ, цікавим представилося вивчення ехоструктури яєчників і особливостей, що вивчаються, раннього

гормонального профілю у дівчаток з регулярними менструаціями після закінчення лікування для прогнозування довгостроковості отриманого ефекту. У зв'язку з відсутністю істотних відмінностей в частоті РРМ через 3 і 6 місяців відміни терапії детальному опису вирішено піддати лише результати остаточного обстеження (6 місяців без лікування).

Ультразвукові особливості внутрішніх статевих органів у пацієнток з позитивним клінічним ефектом лікування ПКЯ. Диференційований аналіз взаємозв'язку між розміром яєчників через 6 місяців прийому КОК і частотою відновлення РРМ надалі виявив, що при зменшенні об'єму яєчників до $\leq 10 \text{ см}^3$ регулярні менструації мають місце в 82,2% спостережень, тоді як при об'ємі 11 см^3 і більш лише в 17,8%. Було виявлено, що при об'ємі яєчників $\leq 10 \text{ см}^3$ через 6 місяців гормонотерапії, РРМ надалі відмічений в 1,7 разів частіше, ніж за наявності більш об'ємних яєчників (RR=1,8; 95% CI 1,2–2,8; p=0,01).

Через півроку відміни терапії в 37 (63%) з 59, у тому числі в 7 (19%), 7 (19%) і 23 (62%) в групах 1, 2 і 3 відповідно дівчаток, РРМ, що мають, дійсні розміри яєчників відповідали встановленим нормативам ($\leq 10 \text{ см}^3$). При цьому, лише прийом КОК, більшою мірою його пролонгований режим (p $\leq 0,05$), сприяв збереженню розмірів яєчників, що нормалізувалися, до кінця спостереження ($6,5 \pm 0,5 \text{ см}^3$). Медіана значень об'єму яєчників в групі 1 склала $6,1 \text{ см}^3$ (5,9–6,5), в групі 3 – $5,9 \text{ см}^3$ (5,1–6,2) (p=0,7).

Достовірних відмінностей в розмірах яєчників 9 (45%) дівчатках групи 2, що мають регулярні менструації, нами не відмічено: $9,3 \pm 0,7 \text{ см}^3$ через 6 місяців лікування і $9,7 \pm 0,5 \text{ см}^3$ через 6 місяців без лікування (p=0,2), що, ймовірно, пов'язано з тривалим стабільним ефектом дії РД.

Ехо-камера-ознаки жовтих тіл опісля півроку відміни терапії відмічені в 27 (46%) з 59 дівчаток, РРМ, що мають: 6 (22%), 5 (19%) і 16 (59%) в групах 1, 2 і 3 відповідно.

Поза сумнівом, цікавим і важливим з практичної точки зору, а також логічним по відношенню до раннє представленому викладу матеріалу,

було б провести аналіз клінічної ефективності терапії залежно від вихідного типу будови фолікулярного апарату яєчників у підлітків із СПКЯ. Аналіз представлених результатів дозволяє зробити висновок про перевагу в здобутті позитивного результату лікування дівчаток з ПКЯ, РЗК ехоструктуру яєчників, що мають, перед пацієнтками з РВК.

Згідно даним таблиці 4.5, у дівчаток групи 1 з РЗК типом будови фолікулярного апарату яєчників РРМ після лікування спостерігається в 3 рази частіше, ніж у дівчаток з РВК (RR=3, p=0,04, 95% CI 1,1–3,4).

Таблиця 4.5

Розміри і особливості будови яєчників за даними комплексної трансректальної 3Д-ехографії у пацієток, що мають РРМ, через 6 місяців відміни КОК в 21/7 режимі (n=12), залежно від їх вихідного типу будови

Показник		6 місяців		p для χ
		РЗК, n=9 (75%)	РВК, n=3 (25%)	
Vov. (істинний)	$V \leq 10 \text{ см}^3$	7 (78%)*	0	0,001
	$V \geq 11 \text{ см}^3$	2 (22%)*	3 (100%)	0,01
Жовте тіло	є	5 (55%)	1 (34%)	0,06
	немає	4 (45%)	2 (66%)	0,06
Кількість фолікулів, од.	≤ 10	5 (55%)*	0	0,001
	> 10	4 (45%)*	3 (100%)	0,01
–	мульти-	8 (89%)*	2 (66%)	0,05
	таке саме	1 (11%)*	1 (34%)	0,05

Примітка. p – достовірність відмінностей параметрів, що вивчаються, при РЗК типові будови яєчників по відношенню до таких при РВК типові будови яєчників $\times 2$, де * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Позитивний клінічний ефект від прийому РД удалося досягти лише у дівчаток з РЗК типом будови фолікулярного апарату яєчників, при РВК у всіх дівчаток зберігалися ПМФ (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6

Розміри і особливості будови яєчників за даними комплексної трансректальної 3Д-ехографії у пацієнток, що мають РРМ, через 6 місяців відміни РД (n=9), залежно від їх вихідного типа будови

Показник		6 місяців	
		РЗК, n=9 (100%)	РВК, n=0
Vov. (істинний)	$V \leq 10 \text{ см}^3$	7 (78%)*	-
	$V \geq 11 \text{ см}^3$	2 (22%)*	-
Жовте тіло	є	5 (55%)*	-
	немає	4 (45%)*	-
Кількість фолікулів, од.	≤ 10	8 (99%)*	-
	> 10	1 (11%)*	-
Розташування	мульти-	9 (100%)*	-
	таке саме	-	-

Примітка. р – достовірність відмінностей параметрів, що вивчаються, при РЗК типові будови яєчників по відношенню до таких при РВК типові будови яєчників $\times 2$, де *** – $p < 0,001$.

Виходячи з отриманих даних, наведених в таблиці 4.7, нами виявлено, що пацієнтки групи 3 з РЗК ехоструктурою яєчників, після лікування в 4 раз частіше мають РРМ в порівнянні з РВК (RR= -4,2, $p < 0,0001$; 95% CI 2,4–7,5).

**Розміри і особливості будови яєчників за даними комплексної
трансректальної 3Д-ехографії у пацієнток, що мають РРМ,
через 6 місяців відміни КОК в 63/7 режимі (n=38),
залежно від їх вихідного типу будови**

Показник		6 місяців		р для χ
		РЗК, n=24 (63%)	РВК, n=14 (37%)	
Vov. (істинний)	$V \leq 10 \text{ см}^3$	20 (83%)**	3 (21%)	0,01
	$V \geq 11 \text{ см}^3$	4 (17%***)	11 (89%)	0,001
Жовте тіло	є	13 (54%)**	3 (21%)	0,01
	немає	11(46%)*	11 (79%)	0,04
Кількість фолікулів, од.	≤ 10	12 (50%)	5 (35%)	0,2
	> 10	12 (50%)	9 (65%)	0,03
розташування	мульти-	22 (99,2%)	10 (71%)	0,02
	таке саме	2 (8%)*	4 (29%)	0,01

Примітка. р – достовірність відмінностей параметрів, що вивчаються, при РЗК типові будови яєчників по відношенню до таких при РВК типові будови яєчників $\times 2$, де * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Вживання високоінформативної методики комплексного 3Д ТР дослідження яєчників у підлітків з ПКЯ дозволило виявити прогностичні, відносно ефективності використовуваної терапії, критерії.

За даними ЕК, виконаного в ранню фолікулярну фазу (5 д.ц.), у дівчаток з РРМ відмічено деяке збіднення судинного рисунка, що

відповідає наявним даним [18, 157]. При імпульсній доплерометрії у пацієток з РРМ після лікування значення МАШВ відповідало в середньому ($11,9 \pm 0,3$ см/с (8,1–12,3)), що істотно нижче за МАШУ до лікування ($15,6 \pm 0,3$ см/с (9,1–16,8)), проте, в більшості випадків перевершує його значення в контрольній групі ($6,8 \pm 0,6$ см/с (4,6–10,4)). Подібні закономірності відмічені і при вивченні ІР у пацієток з РРМ через 6 місяців після лікування, початково і у дівчаток контрольної групи: $0,62 \pm 0,02$ (0,48–0,78), $0,66 \pm 0,06$ (0,48–0,78) і $0,48 \pm 0,03$ (0,48–0,57) відповідно.

Гормональний профіль пацієток з позитивним клінічним ефектом лікування СПКЯ. У 22 (37%) з 59 дівчаток: 5 (23%), 2(9%) і 15 (68%) з груп 1, 2, 3 відповідно, РРМ, що мають, через 6 місяців відміни терапії, медіану значень ЛГ і Т, визначуваних на 3–5 д.ц. відповідала встановленим нормативам (ЛГ ≤ 10 МО/л, Т $\leq 2,5$ нмоль/л) [31]. Причому лише у 10% дівчаток груп 1 і 3 знаходилися в межах нормативних вікових параметрів.

Оцінка гормонального профілю на 5-й день БГІ 6-го циклу гормонотерапії дозволила виявити закономірності, що сприяють визначенню частоти відновлення ритму менструацій надалі.

У пацієток групи 1 медіана сироваткових значень ЛГ і Т, визначувана на 5-й день БГІ 6-го циклу КОК не має прогностичного значення для визначення характеру менструацій надалі: ($6,2$ МО/л (6,0–6,6) проти $6,6$ МО/л (6,5–6,9) і ($1,6$ нмоль/л (0,6–2,1 нмоль/л) проти $1,9$ нмоль/л (1,8– 2,3) – рівні ЛГ і Т при РРМ і ПМФ надалі відповідно, $p=0,3$)).

Після відміни лікування, у дівчаток групи 3 з РРМ надалі, медіана концентрацій ЛГ на 5-й день БГІ відповідала $0,33$ МО/л (0,2–0,6), що майже в 6 разів менше, ніж у дівчаток, ПМФ, що мають ($1,94$ МО/л (1,6–2,9)) (таблиця 4.8).

Оцінка характеру менструацій у пацієнок 3 групи через 6 місяців відміни КОК залежно від медіани значень сироваткового ЛГ, визначуваного початково і на 5-й день БГІ

ЛГ, МО/л	Початково		5-й день БГІ (прийом 6 упаковок КОК)	
	РРМ	олігоменорея	РРМ	олігоменорея
Медіана значень	15,0*	24,1	0,32***	1,95
Діапазон значень	12,1–23,1	19,4–27,2	0,1–0,7	1,5–2,8

Примітка. р – достовірність відмінностей медіани сироваткового ЛГ у пацієнок з РМЦ і олігоаменореєю через 6 місяців відміни терапії для χ^2 , де * – $p \leq 0,05$, *** – $p \leq 0,001$.

Згідно з представленими даними, сироватковий вміст ЛГ у пацієнок групи 3 як до лікування, так і після його закінчення було статистично значиме нижче, якщо згодом пацієнтки мали РРМ ($p=0,001$).

Враховуючи вищевикладені закономірності, ми передбачили, що рівень ЛГ у пацієнок групи 3 відразу після закінчення лікування (5-й день БГІ) може мати прогностичне значення для формування РРМ. З метою з'ясування даної особливості ми застосували ROC-аналіз. Виявлено, що придушення секреції ЛГ до значень ≤ 1 МО/л з 80% чутливістю і 100% специфічністю дозволяє виділити пацієнок з більшою вірогідністю здатних мати РРМ ($p=0,015$). У пацієнок групи 3 відмічена також слабка зворотна кореляційна залежність між рівнем Т після лікування і РРМ надалі ($r = -0,3$, $p=0,08$). В ході дослідження встановлена пряма залежність ефективності КОК і рівня Е2 ($r = 1,5$, $p=0,05$) (таблиця 4.9).

Оцінка характеру менструацій у пацієнок 1 і 3 групи через 6 місяців відміни КОК залежно від медіани концентрації E2, визначуваного початково і на 5-й день БГІ

E2, МО/л	Початково		5-й день БГІ (прийом 6 упаковок КОК)	
	РРМ	олігоменорея	РРМ	олігоменорея
Медіана значень	196	175	101,7	74*
Діапазон значень	34–448	123–418	70–233	63–90

Примітка. p – достовірність відмінностей медіани сироваткового ЛГ у пацієнок з РРМ і олігоаменореєю через 6 місяців відміни терапії для χ^2 , де * $p \leq 0,05$.

При цьому у пацієнок з РРМ надалі, медіана значень E2 на 5-й день БГІ склала 101,8 (70,1–233,2) пмоль/л, в групі з РМ – 74,1 (63,2–90,2) пмоль/л ($p \leq 0,01$). При ретроспективній оцінці динаміки рівня E2 протягом 6 місяців спостереження після відміни терапії було виявлено, що в групі з РРМ медіана концентрації даного гормону зросла більш ніж в 3 рази (від 112,7 до 349,9 пмоль/л, $p=0,01$), в групі з ПМФ трохи – з 102,3 до 162,4 пмоль/л, $p=0,06$.

У зв'язку з відсутністю значимих відмінностей в рівнях гормональних параметрів, що вивчаються, у пацієнок групи 2 відразу після відміни РД і протягом шести місяців подальшого спостереження, а також виявлення взаємозв'язку між частотою РРМ і особливостями гормонального профілю вже на тлі лікування детальному опису пацієнок групи 2 в даному розділі вирішено не піддавати.

Не дивлячись на закономірне збільшення вмісту ТЕЗГ в сироватці крові на тлі гормонотерапії, після відміни лікування спостерігалось різке

його зниження до вихідних величин – 39 пмоль/л (19,2–65,1 пмоль/л), причому, що не має значимих відмінностей в порівнюваних по вигляду лікування групах, $p=0,2$. Тим часом, лише для дівчаток групи 3 виявлений взаємозв'язок між рівнем ТЕЗГ і РРМ. Так, типовою була наявність майже в 2 рази нижчих концентрацій ТЕЗГ у пацієток з відновленням ПМФ в порівнянні з РРМ, що мають, після відміни лікування ($24,2\pm 4,9$ пмоль/л v.s. $53,8\pm 6,5$ пмоль/л, $p\leq 0,001$).

Крім того, було виявлено, що рівень ТЕЗГ >81 пмоль/л в сироватці крові на тлі прийому КОК в 63/7 режимі з 97% чутливістю і 83% специфічністю дозволяє виділити пацієток, що мають високу вірогідність РРМ через 6 місяців відміни терапії ($p=0,008$, площа по кривій – 86%).

Не дивлячись на деяке підвищення значень К і Прл на тлі гормонотерапії, вже через 3 місяці відміни терапії знизившись до вікових нормативів, вони залишалися такими в подальшому ($295,1\pm 8,8$ і $320,1\pm 8,2$ нмоль/л; $298,2\pm 12,2$ і $305,0\pm 5,9$ мМО/л).

Аналіз представлених результатів терапії ПКЯ дозволив рандомізувати пролікованих залежно від отриманого результату на три групи ефективності по встановлених раніше критеріях.

Дівчаток, що мають ПМФ, але нормативні гормональні показники і об'єми яєчників, згідно встановленим раніше критеріям нами не виявлено, що дає змогу вважати РРМ основним показником «здорового функціонування» репродуктивної системи в пубертатному періоді.

Отже, результати проведених досліджень підтверджують ефективність удосконаленого нами алгоритму медикаментозної терапії синдрому полікістозних яєчників в ПП із урахуванням можливостей використання гормональної корекції та РД, як альтернати в лікуванні ПКЯ. Отримані нами результати дозволяють рекомендувати їх в практичну охорону здоров'я.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Зінченко ВМ. Корекція оваріальної дисфункції в пубертатному періоді у дівчат, народжених з великою масою тіла. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(1):138–48.

2. Зінченко ВМ. Підвищення ефективності діагностики та лікування пухлин яєчників у дівчат пубертатного періоду. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(3):86–92.

3. Salmanov AG, Zinchenko VM, Manzhula LV, Voloshyn OA. Impact of infectious diseases on pubertal timing in ukrainian girls: results a multi-center study. *Wiad Lek.* 2021;74(10 p.I):2392–9.

4. Зінченко ВМ. Тактика ведення дівчат пубертатного періода з патологією яєчників. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м. Київ). 2016;27(2):253.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати проведених досліджень свідчать, що з урахуванням віку обстежені 140 пацієнок з ПМФ і ПКЯ у віці від 15 до 17 років включно (середній вік $16,8 \pm 0,1$ років) розподілилися таким чином: 15–16 років – 96 дівчаток (68,6%), 17–17,5 років – 44 (31,4%) дівчинки. У 135 (96,4%) з 140 пацієнок розлади менструації ПМФ почалися в перших 6–12 місяців після менархе і лише в 5(3,6%) – більш ніж через 12 місяців.

У сучасній літературі велика увага приділяється преморбідному у дівчат із ПМФ [8, 171]. Згідно отриманим нами результатам, виявлено високу частоту перенесених пацієнтками в дитинстві вітряної віспи – у 103 (73,6%), краснухи – у 64 (45,7%) дівчаток. Аналіз перенесених гострих і хронічних захворювань виявив велику питому вагу гострих респіраторних захворювань 138 (98,6%); захворювання органів травлення були діагностовані у 67 (47,9%) пацієнок, сечовидільної системи – в 11 (7,9%); міопія легкого і середнього ступеня тяжкості – у 22 (15,7%) пацієнок; у 22 (15,7%) пацієнок мали місце алергічні реакції різного ступеня вираженості на харчові інгредієнти, побутову хімію і лікарські препарати. В анамнезі 7 (5,5%) пацієнок перенесли апендектомію, 5 (3,6%) – тонзилектомію у віці 12–14 років. 4 (2,9%) дівчинки оперовано в плановому порядку у віці 13–15 років з приводу доброякісних утворень яєчників, 2 (1,4%) – з приводу апоплексії яєчника в екстреному порядку. Більшість дівчаток (122 осіб – 87,1%) відзначили наявність стресових ситуацій.

ІМТ, згідно критеріям включення, у всіх 140 пацієнок відповідав віковому нормативу – від 20 до $24,9 \text{ кг/м}^2$, що передбачає гармонічний статевий розвиток [9, 180].

У всіх дівчаток молочні залози мали правильну форму і симетричний розвиток. У 20 (14,3%) пацієнок 17 років розвиток молочних

залоз відповідав III стадії розвитку по Таннеру, що розцінене нами як відставання в статевому дозріванні по даному критерію. У решти 120 (85,7%) дівчаток стадія розвитку молочних залоз відповідала віковому нормативу [36, 181]. Пальпація молочних залоз в обстежених не виявила патологічних змін, що виключило необхідність виконання УЗД.

При пальпаторному дослідженні щитовидної залози у 15 (10,7%) дівчаток з ПМФ і СПКЯ відмічене деяке її збільшення, у 4 (26,7%) з них поєднувалося з неоднорідністю консистенції і горбистістю контурів. Ехографія органу у даних пацієнток в 10 з 15 випадків (66,7%) виявила зниження ехогенності тиреоїдної тканини у поєднанні з неоднорідною структурою.

При зовнішньому огляді клінічні ознаки андрогенізації були виявлені у 81 (57,9%) дівчинки, «гірсутне число» коливалось в межах 12–18 ($14,3 \pm 0,2$ балу). У 20 (14,3%) обстежених вказані прояви були настільки виражені, що були основною причиною звернення. Більшість обстежених (80 – 57,1%) виникнення гірсутизму пов'язували з початком ПМФ. Скарги на вугровий висип пред'являли всі пацієнтки, що узгоджується з даними авторів, які називають дане явище у підлітків поширеним і транзиторним [32, 181]. Угрі різного ступеня вираженості розташовувалися переважно на обличчі у 78 (55,7%) дівчаток, на спині і грудях – у 32 (22,9%) дівчаток, змішане розташування виявлене у 28 дівчаток (20,0%).

Стадії лобкового обволосіння по Таннеру у всіх обстежених відповідали віковим нормативам [43, 59]. У 73 (52,1%) пацієнток виявлено пахове обволосіння за змішаним типом, а в 7 (5,5%) з їх числа, крім того виявлено I ступінь гіпертрофії клітора по Прадеру [18, 67].

При ректоабдомінальному дослідженні у 19 (13,6%) дівчаток виявлено відхилення матки від серединного положення. У 14 (10,0%) дівчаток 17 років відмічено деяке зменшення і сплюснення тіла матки, що

супроводжується гіперантефлексією. У 63 (45,0%) дівчаток з ПМФ визначалося двостороннє збільшення декілька ущільнених яєчників, що не супроводжується хворобливістю. Асиметрія в розмірах і формі яєчників виявлена у 20 (14,3%) пацієнтки. Лише у 22 (15,7%) дівчаток з ПМФ і СПКЯ за даними 2Д-ехографії гінекологічний огляд не виявив патології з боку органів малого тазу.

З огляду на те, що надані результати досліджень, виконаних по місцю первинного огляду, виявилися украй розрізненими, не стандартизованими по алгоритму, було вирішено провести всім дівчаткам обстеження на 3–5-й день спонтанного або індукованого прийомом гестагенів циклу [29, 74].

З 140 дівчаток із ПМФ і 2Д ехо-камера-ознаками СПКЯ 25 (17,9%) пацієнткам обстеження проведене на 3–5-й день спонтанного менструального циклу. Для визначення реактивності і виключення стійкої гіперплазії ендометрія у 116 (82,9%) пацієнток у віці 15–17 ($15,2 \pm 0,2$) років із затримкою менструації (60 осіб – 42,9%) – більше 40 днів (у середньому, $49,5 \pm 3,7$ днів), 55 (39,3%) – більше 6 місяців) проведена загальноприйнята проба з гестагенами [9]. Усі 116 пацієнток продемонстрували «позитивну відповідь» на проведення проби: у 17 дівчаток (14,7%) МПР виникла на 7–9-й день прийому препарату, що зажадало його відміни, в останніх 99 (85,3%) – на 2–8-й день після закінчення прийому гестагену. МПР характеризувалася дівчатками як помірна, тривала, у середньому, $5,1 \pm 0,5$ днів (від 4 до 7 днів), після чого самостійно закінчувалася, не вимагаючи використання гемостатичних препаратів.

Отже, провідними факторами ризику розвитку полікістозних яєчників у пубертатному періоді є порушення менструальної функції (100%); супутня екстрагенітальна патологія (98,6%), у тому числі дизгормональні дизметаболичні порушення (42,9%); хронічні стресові ситуації (86,8%); обтяжена спадковість за ендокринними захворюваннями

(72,4%). Дизгормональні порушення у дівчат із полікістозними яєчниками у пубертатному періоді характеризуються наявністю ознак андрогенної дермопатії, підвищення рівня ЛГ та Т при одночасному зниженні вмісту ТЕЗГ, при цьому рівень ФСГ и Е2 не змінюється. У структурі провідних причин розвитку СПКЯ у ПП, супутні соматичні дизгормональні та дизметаболичні порушення складають 42,9%, а у 57,1% – наявність генітальної патології та обтяжена спадковість захворювань репродуктивної системи.

Після виключення усіх інших причин формування СПКЯ, подальше спостереження проведено у 80 дівчаток з клінічними (ПМФ і андроген залежна дермопатія), гормональними (ЛГ >10 МО/л, рівень загального Т >2,5 нмоль/л) і ехографічними (збільшення об'єму яєчників більше 10 см², наявність в тканині >12 дрібних анехогенних утворень до 10 мм в діаметрі, збільшення ЯМІ >3,5) ознаками синдрому, яких ми виділили в групу супутніх з СПКЯ без метаболічних порушень і ендокринопатій.

При детальному вивченні анамнезу 80 пацієток з СПКЯ (основна група), звернуло на себе увагу наявність в сім'ях 10 (12,5%) дівчаток ПКЯ, 5 (6,3%) – жіночого чинника безпліддя. Вік менархе в матерів дівчаток з ПКЯ варіював від 14,8 до 15,6 року, у матерів дівчаток групи контролю – від 11,5 до 12,7 року, середній вік менархе склав 15,2±0,5 і 12,2±0,6 року, у групах відповідно (p<0,001).

Відмічено, що дівчатка з СПКЯ мали достовірно велику масу тіла (3269,6±0,8 і 3054,2±0,9 г відповідно, p<0,05) і вищий зріст (51,5±0,4 і 50,5±0,5 см відповідно, p<0,05) при народженні, ніж однолітки контрольної групи. Патологія періоду новонародженості і першого року життя, що вимагає госпіталізації і тривалого лікування відмічена у 4 (5,0%) дівчаток з СПКЯ.

Детальне вивчення чинників, на тлі яких відбувалося формування організму і РС [8, 84], хоча і виявило деякі відмінності між порівню-

ваними групами, проте, на наш погляд, істотно не вплинуло на формування СПКЯ у підлітків.

Аналіз особливостей становлення ритму менструацій показав, що 70 (87,5%) дівчаток з СПКЯ мала своєчасне менархе у віці від 11,9 до 13,1 років, в 5 (6,3%) – з 9 до 11 років. У 5 (6,3%) 16-річних дівчаток відмічена аменорея I. У 2 (10,0%) дівчаток контрольної групи відмічене передчасне менархе, в останніх 18 (90,0%) вік менархе не відрізнявся від нормативного. У всіх дівчаток з ПКЯ (100%) ПМФ з'явилися через 6–12 місяців після менархе.

Так, олігоменорея відмічена у 41 (51,3%) дівчинки, аменорея II – в 24 (30,0%), АМК ПП – у 6 (7,5%) дівчаток. Всі дівчатка контрольної групи відзначили наявність РРМ: менструації тривали по 4–6 днів, через 28–30 днів, характеризувалися як помірні, безболісні.

При зовнішньому огляді клінічні ознаки андрогенізації були виявлені у 58 (72,5%) дівчаток основної групи (середнє значення гірсутного числа $18,2 \pm 2,4$ балу), що інтерпретується як «патологічний гірсутизм». У 15 (75,0%) дівчаток контрольної групи середнє значення гірсутного числа склало $5,1 \pm 0,2$ балу, що відповідає «фізіологічному обволосінню», в 5 (25,0%) визначався «межовий з гірсутизмом тип обволосіння» з середнім значенням гірсутного числа в 4 (20,0%) – $9,2 \pm 1,2$ балу.

Вугрові висипання (*acne vulgaris*) різного ступеня виразності розташовувалися переважно на обличчі у 48 (60,0%) дівчаток з СПКЯ і у 5 (25,0%) дівчаток контрольної групи, на спині і грудях – в 24 (30,0%) і 3 (15,0%) дівчаток порівнюваних груп відповідно, змішане розташування виявлене у 8 (10,0%) дівчаток з ПКЯ, що демонструє майже двократне переважання вказаного захворювання у дівчаток з СПКЯ.

При гінекологічному огляді обволосіння за змішаним типом відмічене у 72 (90,0%) пацієнток з СПКЯ і у 4 (20,0%) дівчаток контрольної

групи. Ректальне дослідження у 20 (100%) дівчаток контрольної групи і у 72 (90,0%) дівчаток з СПКЯ не виявило патології з боку внутрішніх статевих органів. Лише у 26 (32,5%) дівчаток з СПКЯ пальпувалися збільшені в об'ємі, безболісні округлі яєчники, що при I ступені чистоти вагінального мазка виключає запальний характер збільшення яєчників.

Для вирішення поставлених завдань комплексна 3Д трансректальна ехографія виконана 80 дівчаткам з СПКЯ і 20 здоровим дівчаткам контрольної групи, що дозволило виявити ехографічні особливості внутрішніх статевих органів у підлітків при СПКЯ.

Так, розміри матки у обстежених одноліток істотно не відрізнялися між собою і від нормативних значень. Ехографічна картина ендометрія в I фазі спонтанного або індукованого дідрогестероном циклу у пацієток з СПКЯ, а також дівчаток контрольної групи не відрізнялася вираженим поліморфізмом, характеризувалася однорідністю, чіткістю контуру на межі з внутрішнім м'язовим шаром й ізоехогенністю. Товщина ендометрія ($6,6 \pm 0,3$ і $5,5 \pm 0,2$ мм в групах відповідно, $p=0,2$) виключала його патологію.

У ході комплексної 3Д ТР ехографії органів малого тазу встановлена статистично значима відмінність між розмірами яєчників у дівчаток з СПКЯ, нормативними і дівчаток контрольної групи.

При мультипланарній реконструкції в зрізах яєчників у дівчаток з СПКЯ, збільшених, у середньому, до $17,1 \pm 0,7$ см³ (min – 13 см³, max – 25 см³), налічувалося до 15–18 фолікулів 0 від 5 до 9 мм. За даними трансректальної 3Д ехографії симетричне збільшення яєчників з різницею в 1–2 см³ відмічене лише у 21 (26,3%) дівчинки, асиметричне – в 59 (73,7%), причому в 56 (94,9%) з їх числа дійсний об'єм правого ($18,5 \pm 0,5$ см³) був більше лівого ($13,7 \pm 0,5$ см³), в 5 (8,2%) – об'єм лівого ($17,6 \pm 0,8$ см³) був більше правого ($13,5 \pm 0,8$ см³) яєчника на 3 см³ і більше (у середньому на $4,8 \pm 0,3$ см³).

У контрольній групі розміри яєчників були порівнянні з даними літератури [36, 95], середній об'єм органів склав $6,6 \pm 0,5 \text{ см}^3$ і не перевершував допустимі розміри для підлітків при ТР дослідженні [31, 108]. Цікаво відзначити, що у 14 (70%) дівчаток з РРМ, без ознак овуляції в попередньому циклі за даними ехографії, асиметрія також не виявлена ($VOD=7,2 \pm 0,7 \text{ см}^3$ і $VOS=6,2 \pm 0,6 \text{ см}^3$), хоча деяка перевага розмірів правого яєчника над лівим нами все ж відмічено, що сповна допустимо [32, 108].

Використання томографії як функції ехографії для обробки зображення дозволило детально вивчити структуру яєчників.

У 45 (56,3%) пацієток з СПКЯ переважало дифузне розташування рівнокаліберних фолікулів ($\varnothing \approx 6 \text{ мм}$) за всім обсягом ехопозитивної строми (рівнокаліберний тип будови фолікулярного апарату яєчників), у 35 (43,7%) дівчаток – переважно периферичне розташування великих ($\varnothing=6-8 \text{ мм}$) і центральне дрібних ($\varnothing=3-4 \text{ мм}$) фолікулів (різнокаліберний тип будови фолікулярного апарату яєчників).

Ознака «намисто» з рівнокаліберними включеннями по периферії зареєстрована лише у 3 (3,8%) дівчаток на початку УЗД. Проте, детальне вивчення досліджуваного органу в 3Д-режимі, дозволило візуалізувати поодинокі фолікули рівного діаметру і за всім обсягом органу.

Отже, часто описуваного ультразвуковими фахівцями при 2Д ТА ехографії окремо афолікулярного фрагмента строми виявлено не було. Використовуючи можливості 3Д-ехографії ділянки гіперехогенної строми яєчників, удалося візуалізувати лише у 18 (22,5%) пацієток.

Ураховуючи цю обставину, ми не обчислювали коефіцієнт відношення об'єму яєчників до об'єму строми і площі строми до площі всього яєчника, з такою тактикою погоджуються деякі дослідники [43, 118].

У 48 (60,0%) підлітків з СПКЯ нерівні контури фолікулів мали підвищену ехогенність, а самі фолікули в 36 (45,0%) утворювали групи без видимого «лідера».

Гіперехогенність стінки анехогенних включень ми пов'язуємо з гіперплазією (інколи з лютеїнізацією) клітин внутрішніх оболонок фолікулів, що атрезуються [18, 126].

У ряді випадків по контуру яєчника ми визначили наявність ехопозитивного лінійного віддзеркалення товщиною не більше 1,5 мм. Вважаємо, що дана структура може відповідати межі тканини яєчника з довколишніми органами, ймовірніше, пов'язана з функціональним станом кишки.

Отже, використовуваний режим і спосіб ехографії дозволив виділити два типи будови яєчників у підлітків з СПКЯ при нормативному ІМТ: рівнокаліберний тип (РВК), що характеризується наявністю розташованих за всім обсягом ізоехогенної строми рівновеликих фолікулів ($\text{Ø} \approx 6$ мм) і різнокаліберний тип (РЗК) з наявністю фолікулів різного діаметру (від 3 до 9 мм) і меншим розміром органу ($15,1 \pm 0,8$ (13–18) і $19,0 \pm 0,3$ (15–25) – розміри яєчників при РЗК і РВК типах будови відповідно, $p \leq 0,03$).

У 14 (70,0%) дівчаток контрольної групи, що не мають ознак овуляції, фолікулярний апарат був представлений 7–9 округлими анехогенними різновеликими включеннями, що мають ізоехогенні контури, діаметр $6,1 \pm 0,6$ мм, розташованими за всім обсягом ехопозитивної строми. Відсутність включень більшого діаметра у підлітків контрольної групи на 3–5-й день циклу, побічно вказує на наявність закономірного процесу атрезії нездібних до подальшого зростання фолікулів [29, 132].

У дівчаток з СПКЯ відмічено збільшення ЯМІ, у середньому, до $5,1 \pm 0,2$, на відміну від дівчаток групи контролю ($2,4 \pm 0,2$), $p < 0,01$.

При проведенні КДК в 35 (35%) з 100 обстежених спостерігалися розширення аркуатних вен, у середньому, до $3,8 \pm 0,4$, у 40 (40%) – розширення судин маткового сплетення, у середньому, до $4,6 \pm 0,5$ з деякою звитістю контурів, так нехарактерною для віку обстежених, при одно-

часному збідненні внутрішньоматкового кровотоку. При цьому, у дівчаток з СПКЯ ВРВМТ зустрічалося майже в 2 рази частіше, ніж у здорових одноліток. Розширення аркуатних вен відмічене у 30 (37,5%) пацієток основної групи і у 3 (15,0%) дівчаток групи контролю, розширення судин маткового сплетення – у 34 (42,5%) дівчаток з СПКЯ і у 4 (20,0%) здорових одноліток, $p < 0,01$. Загалом, у 53 (66,3%) пацієток виявлене ВРВМТ I ст. і у 16 (20,0%) пацієток – II ст. ВРВМТ III ст. не зареєстроване.

За нашими даними більш ніж в половини (47 – 58,8%) підлітків з СПКЯ вже на 3–5-й день спонтанної (індукованої) менструації визначалося значне збільшення кровотоку в центральній зоні яєчників.

При імпульсній доплерометрії у пацієток з СПКЯ реєструвався кровотік, що перевершує нормативні показники МАШ ($15,6 \pm 0,4$ см/с (9–16,7)) і ІР ($0,66 \pm 0,02$ см/с (0,49–0,77)). Вищі показники судинної резистентності внутрішньоаяєчничової гемодинаміки виявлені нами при РВК типові будови яєчників в порівнянні з РЗК, проте вказані відмінності недостовірні, $p = 0,3$. У контрольній групі значення МАШ відповідало, у середньому, $6,8 \pm 0,6$ см/с (4,7–10,3) ІР – $0,49 \pm 0,02$ (0,34–0,56). У 6 (30%) з них, переважно в правому яєчнику, візуалізувалися нечіткі ехоструктури підвищеної ехогенності діаметром 2–5 мм з реєстрацією менш високих цифр ІР ($0,48 \pm 0,02$), розцінені нами як «білі тіла» [2, 140]. В решти 14 (70%) дівчаток реєструвався ІР, відповідний нормативним показникам для неовулюючого яєчника ($0,52 \pm 0,03$).

Отже, у дівчат ПП наявність СПКЯ відбувається на фоні наявності гірсутизму (72,5%), розладів менструацій за типом оліго- (57,5%), вторинної аменореї (33,8%) і АМК (8,8%), а також трикратного асиметричного збільшення об'єму яєчників, гіперваскуляризація строми зі збільшенням МАШ і ІР, варикозного розширення судин параметрія (42,5%) і аркуатних вен матки (38,8%), вміст в сироватці крові ЛГ $> 15,4$ МО/л і Т від 2,5 до 5,0 нмоль/л.

Результати ехографічного дослідження дозволяють виділити два типи будови яєчників у підлітків з СПКЯ – «РВК» (57,5%) з тим, що має в своєму розпорядженні фолікулів діаметром ≈ 6 мм за всім обсягом ізоехогенної стромы і «РЗК» (42,5%) з наявністю фолікулів діаметром від 2 до 8 мм без видимого лідера і групування в зрізі.

Зважаючи на виявлену гетерогенність ехографічних параметрів пацієток з СПКЯ представилося доцільним проаналізувати гормональний профіль дівчаток з різними типами будови яєчників і зіставити наявні гормональні параметри з такими у здорових одноліток.

Результати порівняльного аналізу рівня основних гормональних маркерів ПКЯ залежно від типу будови яєчників виявили, що у дівчаток з РВК середні рівні сироваткових значень ЛГ і Т достовірно вище, ніж у дівчаток з РЗК ($p \leq 0,03$). Притому середні геометричні величини вказаних параметрів пацієток значимо перевершують такі дівчаток контрольної групи ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,05$).

Середні значення сироваткового ФСГ і Е2 в групі СПКЯ істотно не відрізнялися при РЗК і РВК типах будови яєчників.

Вивчені параметри ліпідного метаболізму у дівчаток з СПКЯ і дівчатками контрольної групи були порівнянні і, в основному, не виходили за рамки нормативних значень: ХС – $4,13 \pm 0,11$ ммоль/л, ЛПВЩ – $1,33 \pm 0,06$ ммоль/л, ЛПНЩ – $2,21 \pm 0,15$ ммоль/л, ТГ – $0,91 \pm 0,10$ ммоль/л, КА – $2,02 \pm 0,08$, що суперечить думці дослідників, які вважають, що у пацієток з СПКЯ ліпідні порушення розвиваються вже з раннього віку і з часом призводять до атеросклерозних змін сонної артерії [8, 150].

При оцінці показників згортаючої системи крові істотних відмінностей у дівчаток обох груп також не виявлено, $p=0,2$.

За даними ензимодіагностики захворювань печінки в досліджуваних 100 (80 дівчатка з СПКЯ і 20 здоровими однолітками) пацієток не виявлено: АЛТ – $20,2 \pm 0,2$ ОД/л, АСТ – $22,1 \pm 0,2$ ОД/л, ЛФ –

74,4±7,3 ОД/л, що дозволило використовувати препарати для лікування ПКЯ без обмежень.

З урахуванням представлених даних було вирішено включити в схему лікування хворих, що відмовляються від гормональних препаратів, комплекс рослинних модуляторів естрогенного метаболізму і ангіогенезу (РД). В той же час, при згоді з гормональним лікуванням, підліткам із СПКЯ були вибрані монофазні низькодозовані КОК, що містять крім етінілестрадіолу і хлормадінолу ацетат. Вибір препарату був продиктований документальними даними про хорошу його переносимість підлітками і молодими жінками при мінімальному впливі на ліпідний і вуглеводний обмін, стан біотопів кишечника і піхви, психічний статус [9, 157].

Отже, отримані нами результати підтверджують наукове обґрунтування різних схем медикаментозної корекції в СПКЯ в ПП.

На підставі випадкової вибірки, відповідно до дизайну дослідження 80 дівчаток з СПКЯ було проліковано таким чином: КОК в 21-денному режимі отримали 20 (25%) дівчаток (група 1), той же контрацептив в 63-денному режимі – 40 (50%) пацієток (група 3). Зважаючи на відмову від гормонотерапії, 20 (25%) дівчаткам призначений комплексний фітопрепарат (група 2).

Ефективність терапії передбачалося оцінювати двічі – через 3 і 6 місяців відміни лікування за наступними критеріями: 1 – наявність РРМ (не менше двох самостійних менструацій за три місяці), 2 – зменшення дійсного об'єму яєчників до 10 см³ за даними контрольної ехографії через 3 і 6 місяців відміни терапії, 3 – нормалізація рівня основних гормональних маркерів ПКЯ (при перевищенні нормативних значень навіть одного параметра, результат оцінювався як негативний).

Через 3 місяці відміни терапії РРМ відмічений у 11 (55%) пацієток групи 1 і у 9 (45%) пацієток групи 2, що на 15% дівчаток більше, ніж на тлі прийому РД.

Згідно отриманим даним, пролонгований режим КОК ефективний в 85% незалежно від характеру тих, що є до лікування ПМФ через 3 місяці відміни препарату. Через 6 місяців після відміни лікування ПМФ у вигляді олігоменореї і аменореї II мали 24 (30%) пацієнтки: 7 (35%), 11 (55%) і 6 (15%) дівчаток-підлітків груп 1, 2, 3 відповідно, що істотно не відрізняється від попередніх результатів (3 місяці без лікування). АМК ПП не виявлені у жодної з дівчинок.

До кінця спостереження РРМ мали 57 (71,3%) пацієнток: 11 (55%), 9 (45%), 37 (92,5%) з 1, 2, 3 груп відповідно. Олігоменорея через 6 місяців відміни терапії виявлена у 20 (25%) дівчаток: 5 (25%), 10 (50%), 5 (12,5%) з груп 1, 2, 3 відповідно, аменорея II – в 4 (5%): 2 (10%), 1 (5%) і 1 (2,5%) з груп 1, 2, 3 відповідно.

При детальному аналізі отриманих результатів, було виявлено, що вживання КОК в 21/7 режимі в порівнянні з РД дещо частіше сприяє відновленню ритму менструацій. Більш виражені закономірності виявлені при порівнянні результатів гормонотерапії в різних режимах. Вживання КОК в 63/7 режимі збільшує прогноз РРМ в 1,4 разу (RR=1,5; 95% CI 1,2–2,2; p=0,05) в порівнянні з використанням препарату в 21/7 режимі і в 1,7 разів в порівнянні з використанням (RR=1,8; 95% CI 1,2–2,8; p=0,02). Виявлено також, що у дівчаток з ПКЯ у віці 16 років недостатній ефект від використання КОК мав місце в 1,7 разу частіше в порівнянні з дівчатками 14 років (RR=1,8; p=0,02; 95% CI 1,2–2,8).

Збереження отриманого позитивного впливу гормонотерапії на зростання волосся в гормональних зонах і стан шкіри протягом 6 місяців після лікування спостерігалось в 18 (75%) з 24 дівчаток.

Згідно встановленим раніше критеріям ефективності кожного з використовуваних видів терапії підлітків з СПКЯ, цікавим представилося вивчення ехо-структури яєчників і особливостей, що вивчаються, раннього

гормонального профілю у дівчаток з регулярними менструаціями після закінчення лікування для прогнозування довгостроковості отриманого ефекту [36, 162]. З огляду на відсутність істотних відмінностей в частоті РРМ через 3 і 6 місяців відміни терапії детальному опису вирішено піддати лише результати остаточного обстеження (6 місяців без лікування).

Диференційований аналіз взаємозв'язку між розміром яєчників через 6 місяців прийому КОК і частотою відновлення РРМ надалі виявив, що при зменшенні об'єму яєчників до $\leq 10 \text{ см}^3$ регулярні менструації мають місце в 82,2% спостережень, тоді як при об'ємі 11 см^3 і більш лише в 17,8%. Було виявлено, що при об'ємі яєчників $\leq 10 \text{ см}^3$ через 6 місяців гормонотерапії, РРМ надалі відмічений в 1,7 разу частіше, ніж за наявності більш об'ємних яєчників (RR=1,8; 95% CI 1,2–2,8; $p=0,01$).

Через півроку відміни терапії в 37 (63%) з 59, у тому числі в 7 (19%), 7 (19%) і 23 (62%) в групах 1, 2 і 3 відповідно дівчаток, що мають РРМ, дійсні розміри яєчників відповідали встановленим нормативам ($\leq 10 \text{ см}^3$). При цьому, лише прийом КОК, більшою мірою його пролонгований режим ($p \leq 0,05$), сприяв збереженню розмірів яєчників, що нормалізувалися, до кінця спостереження ($6,5 \pm 0,5 \text{ см}^3$). Медіана значень об'єму яєчників в групі 1 склала $6,1 \text{ см}^3$ (5,9–6,5), в 3 групі – $5,9 \text{ см}^3$ (5,1–6,2) ($p=0,7$).

Достовірних відмінностей в розмірах яєчників 9 (45%) дівчатках групи 2, що мають регулярні менструації, нами не відмічено: $9,3 \pm 0,7 \text{ см}^3$ через 6 місяців лікування і $9,7 \pm 0,5 \text{ см}^3$ через 6 місяців без лікування ($p=0,2$), що, ймовірно, пов'язано з тривалим стабільним ефектом дії РД.

Ехо-камера-ознаки жовтих тіл після півроку відміни терапії відмічені в 27 (46%) з 59 дівчаток, що мають РРМ: 6 (22%), 5 (19%) і 16 (59%) в групах 1, 2 і 3 відповідно.

Поза сумнівом, цікавим і важливим з практичної точки зору, а також логічним було б провести аналіз клінічної ефективності терапії залежно від вихідного типу будови фолікулярного апарату яєчників

у підлітків із СПКЯ. Аналіз представлених результатів дозволяє зробити висновок про перевагу в здобутті позитивного результату лікування дівчаток з СПКЯ, що мають РЗК ехоструктуру яєчників, перед пацієнтками з РВК. Згідно отриманим даним, у дівчаток групи 1 з РЗК типом будови фолікулярного апарату яєчників РРМ після лікування спостерігається в 3 рази частіше, ніж у дівчаток з РВК ($RR=3$, $p=0,04$, $95\% \text{ CI } 1,1-3,4$).

Позитивний клінічний ефект від прийому РД удалося досягти лише у дівчаток з РЗК типом будови фолікулярного апарату яєчників, при РВК у всіх дівчаток зберігалися ПМФ.

Виходячи з отриманих даних, нами виявлено, що пацієнтки групи 3 з РЗК ехо-структурою яєчників, після лікування в 4 раз частіше мають РРМ в порівнянні з РВК ($RR= -4,2$, $p<0,0001$, $95\% \text{ CI } 2,4-7,5$).

Уживання високоінформативної методики комплексного 3Д ТР дослідження яєчників у підлітків з СПКЯ дозволило виявити прогностичні критерії, відносно ефективності використовуваної терапії [31, 162].

За даними ЕК, виконаного в ранню фолікулярну фазу (5 д.ц.) у дівчаток з РРМ відмічено деяке збіднення судинного рисунка, що відповідає наявним даним [31, 171]. При імпульсній доплерометрії у пацієток з РРМ після лікування значення МАШ відповідало, у середньому, ($11,9\pm 0,3$ см/с ($8,1-12,3$)), що істотно нижче за МАШ до лікування ($15,6\pm 0,3$ см/с ($9,1-16,8$)), проте, в більшості випадків перевершує його значення в контрольній групі ($6,8\pm 0,6$ см/с ($4,6-10,4$)). Подібні закономірності відмічені і при вивченні ІР у пацієток з РРМ через 6 місяців після лікування, початково і у дівчаток контрольної групи: $0,62\pm 0,02$ ($0,48-0,78$), $0,66\pm 0,06$ ($0,48-0,78$) і $0,48\pm 0,03$ ($0,48-0,57$) відповідно.

У 22 (37%) з 59 дівчаток: 5 (23%), 2(9%) і 15 (68%) з груп 1, 2, 3 відповідно, РРМ, що мають, через 6 місяців відміни терапії, медіану

значень ЛГ і Т, визначуваних на 3–5 д.ц. відповідала встановленим нормативам (ЛГ \leq 10 МО/л, Т \leq 2,5нмоль/л) [28]. Притому, лише у 10% дівчаток 1 і 3 груп знаходилися в межах нормативних вікових параметрів.

Оцінка гормонального профілю на 5-й день БГІ 6-го циклу гормонотерапії дозволила виявити закономірності, що сприяють визначенню частоти відновлення ритму менструацій надалі.

У пацієток групи 1 медіана сироваткових значень ЛГ і Т, визначувана на 5-й день БГІ 6-го циклу КОК не має прогностичного значення для визначення характеру менструацій надалі – 6,2 МО/л (6,0–6,6) проти 6,6 МО/л (6,5–6,9) та (1,6 нмоль/л (0,6–2,1 нмоль/л) проти 1,9 нмоль/л (1,8–2,3) – рівні ЛГ і Т при РРМ і ПМФ надалі відповідно, $p=0,3$).

Після відміни лікування, у дівчаток групи 3 з РРМ надалі медіана концентрацій ЛГ на 5-й день БГІ відповідала 0,33 МО/л (0,2–0,6), що майже в 6 разів менше, ніж у дівчаток, що мають ПМФ (1,94 МО/л (1,6–2,9)).

Згідно з представленими даними, сироватковий вміст ЛГ у пацієток групи 3 як до лікування, так і після його закінчення було статистично значиме нижче, якщо згодом пацієнтки мали РРМ ($p=0,001$).

Враховуючи вищевикладені закономірності, ми передбачили, що рівень ЛГ у пацієток групи 3 відразу після закінчення лікування (5-й день БГІ) може мати прогностичне значення для формування РРМ. З метою з'ясування даної особливості ми застосували ROC-аналіз [32, 171]. При цьому, виявлено, що гальмування секреції ЛГ до значень \leq 1 МО/л з 80% чутливістю і 100% специфічністю дозволяє виділити пацієток з більшою вірогідністю здатних мати РРМ ($p=0,015$). У пацієток групи 3 відмічена також слабка зворотна кореляційна залежність між рівнем Т після лікування і РРМ надалі ($r = -0,3$; $p=0,08$). В ході дослідження встановлена пряма залежність ефективності КОК і рівня Е2 ($r=1,5$; $p=0,05$).

При цьому, у пацієток з РРМ надалі медіана значень Е2 на 5-й день БГІ складала 101,8 (70,1–233,2) пмоль/л, в групі з РМ – 74,1 (63,2–90,2) пмоль/л ($p \leq 0,01$). При ретроспективній оцінці динаміки рівня Е2 протягом 6 місяців спостереження після відміни терапії було виявлено, що в групі з РРМ медіана концентрації даного гормону зросла більш ніж в 3 рази (від 112,7 до 349,9 пмоль/л, $p=0,01$), в групі з ПМФ – з 102,3 до 162,4 пмоль/л, $p=0,06$.

З огляду на відсутність значимих відмінностей в рівнях гормональних параметрів, що вивчаються, у пацієток групи 2 відразу після відміни РД і протягом шести місяців подальшого спостереження, а також виявлення взаємозв'язку між частотою РРМ і особливостями гормонального профілю вже на тлі лікування детальному опису пацієток групи 2 вирішено не надавати.

Не дивлячись на закономірне збільшення вмісту ТЕЗГ в сироватці крові на тлі гормонотерапії, після відміни лікування спостерігалось різке його зниження до вихідних величин – 39 пмоль/л (19,2–65,1 пмоль/л), причому, що не має значимих відмінностей в порівнюваних по виду лікування групах, $p=0,2$. Тим часом, лише для дівчаток групи 3 виявлений взаємозв'язок між рівнем ТЕЗГ і РРМ. Так, типовою була наявність майже в 2 рази нижчих концентрацій ТЕЗГ у пацієток з відновленням ПМФ в порівнянні з тими, що мають РРМ, після відміни лікування ($24,2 \pm 4,9$ проти $53,8 \pm 6,5$ пмоль/л, $p \leq 0,001$).

Крім того, було виявлено, що рівень $ТЕЗГ > 81$ пмоль/л в сироватці крові на тлі прийому КОК в 63/7 режимі з 97% чутливістю і 83% специфічністю дозволяє виділити пацієток, що мають високу вірогідність РРМ через 6 місяців відміни терапії ($p=0,008$, площа по кривій – 86%).

Не дивлячись на деяке підвищення значень К і Прл на тлі гормонотерапії, вже через 3 місяці відміни терапії знизившись до вікових нормативів, вони залишалися такими в подальшому ($295,1 \pm 8,8$ і $320,1 \pm 8,2$ нмоль/л; $298,2 \pm 12,2$ і $305,0 \pm 5,9$ мМО/л).

Отже, ефект використання РД протягом 6 місяців у дівчаток-підлітків з СПКЯ виявляється скороченням затримок (60,0%) і відновленням РРМ (30,0%), зникненням асиметрії, зменшенням об'єму яєчників (до 10 см³ і менш) і кількості (до 10) фолікулів в зрізі та нормалізацією ендокринного статусу. Використання гормональної корекції в режимі 21/7 в 2 рази частіше, ніж при використанні РД, супроводжується зменшенням об'єму яєчників до вікових нормативів, зниженням сироваткових значень ЛГ, Т, підвищенням рівня ТЕЗГ, але не розрізняється частотою відновлення регулярних менструацій через 6 місяців відміни. У підлітків із СПКЯ вживання гормональної корекції в режимі 63/7 виявилось ефективним в 87,5% випадках і супроводжувалося значимим гальмуванням гіпофізарно-яєчничкової системи і зменшенням об'єму яєчників ($p \leq 0,01$), що в 1,4 разу збільшує шанс відновлення ритму менструацій після відміни лікування в порівнянні з режимом використання в 21/7 режимі ($RR=1,4,95\%$ СІ 1,1–2,1; $p=0,05$). Використання гормональної корекції в 4 рази частіше викликає стійку регуляцію ритму менструацій у дівчаток при виявленні РЗК типа будови яєчників в порівнянні з РВК.

Прогностичними критеріями ефективності вживання гормональної корекції у підлітків з СПКЯ є: зменшення об'єму яєчників до ≤ 10 см³, зниження ЛГ до ≤ 1 МО/л, збільшення рівня ТЕЗГ > 81 пмоль/л.

Отже, результати проведених досліджень підтверджують ефективність удосконаленого нами алгоритму медикаментозної терапії СПКЯ в ПП із урахуванням можливостей використання гормональної корекції та РД, як альтернати в лікуванні ПКЯ. Отримані нами результати дозволяють рекомендувати їх в практичну охорону здоров'я.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і надано нове вирішення актуального наукового завдання сучасної гінекології щодо підвищення ефективності лікування синдрому полікістозних яєчників у дівчат пубертатного періоду на підставі вивчення клініко-ехографічних та ендокринологічних особливостей, а також удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать про високу частоту синдрому полікістозних яєчників у дівчат пубертатного періоду, а також недостатню ефективність використовуваних діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

2. Провідними факторами ризику розвитку синдрому полікістозних яєчників у пубертатному періоді є порушення менструальної функції (100%); супутня екстрагенітальна патологія (98,6%), в тому числі дизгормональні дизметаболічні порушення (42,9%); хронічні стресові ситуації (86,8%); обтяжена спадковість за ендокринними захворюваннями (72,4%).

3. Дизгормональні порушення у дівчат із синдромом полікістозних яєчників у пубертатному періоді характеризуються наявністю ознак андрогенної дермопатії, підвищенням рівня лютеїнізуючого гормону та тестостерону при одночасному зниженні вмісту тестостерон-естроген-зв'язуючого глобуліну, при цьому рівень фолікулостимулюючого гормону та естрадіолу не змінюється.

4. У структурі провідних причин розвитку синдрому полікістозних яєчників у пубертатному періоді супутні соматичні дизгормональні та дизметаболічні порушення складають 42,9%, а у 57,1% – наявність генітальної патології та обтяжена спадковість захворювань репродуктивної системи.

5. У дівчат пубертатного періоду наявність синдрому полікістозних яєчників відбувається на фоні наявності гірсутизму (72,5%), розладів менструацій за типом оліго- (57,5%) та вторинної (33,8%) аменореї й аномальних маткових кровотеч (8,8%), а також трикратного асиметричного збільшення об'єму яєчників, гіперваскуляризації строми зі збільшенням максимальної артеріальної швидкості та індексу резистентності, варикозного розширення судин параметрія (42,5%) і аркуатних вен матки (38,8%), вмісту у сироватці крові лютеїнізуючого гормону $>15,4$ МО/л і тестостерону від 2,5 до 5,0 нмоль/л.

6. Результати ехографічного дослідження дозволили виділити два типи будови яєчників у підлітків з синдромом полікістозних яєчників – «рівнокаліберний» (57,5%), що має в своєму розпорядженні фолікули діаметром ≈ 6 мм за всім обсягом ізоехогенної строми, і «різнокаліберний» (42,5%) – з наявністю фолікулів діаметром від 2 до 8 мм без видимого лідера і групування в зрізі.

7. Ефект використання комплексного фітопрепарату протягом шести місяців у дівчаток-підлітків з полікістозними яєчниками виявляється скороченням затримок (60,0%) і відновленням регулярного ритму менструацій (30,0%), зникненням асиметрії, зменшенням об'єму яєчників (до 10 см^3 і менше) і кількості (до 10) фолікулів в зрізі та нормалізацією ендокринного статусу.

8. Використання гормональної корекції у режимі 21/7 у 2 рази частіше, ніж при використанні комплексного фітопрепарату, супроводжується зменшенням об'єму яєчників до вікових нормативів, зниженням сироваткових значень лютеїнізуючого гормону, тестостерону, підвищенням рівня тестостерон-естрогензв'язуючого глобуліну, але не розрізняється частотою відновлення регулярних менструацій через 6 місяців відміни.

9. У підлітків із синдромом полікістозних яєчників вживання гормональної корекції в режимі 63/7 виявилось ефективним в 87,5 випадках і

супроводжувалося значимим гальмуванням гіпофізарно-яєчникової системи і зменшенням об'єму яєчників ($p \leq 0,01$), що в 1,4 разу збільшує шанс відновлення ритму менструацій після відміни лікування в порівнянні з режимом використання в 21/7 режимі (RR=1,4,95% CI 1,1–2,1; $p=0,05$). Використання гормональної корекції в 4 рази частіше викликає стійку регуляцію ритму менструацій у дівчаток при виявленні різнокаліберного типа будови яєчників в порівнянні з рівнокаліберним.

10. Прогностичними критеріями ефективності вживання гормональної корекції у підлітків із синдромом полікістозних яєчників є: зменшення об'єму яєчників до ≤ 10 см³, зниження лютеїнізуючого гормону ≤ 1 МО/л, збільшення рівня тестостерон-естрогензв'язуючого глобуліну > 81 пмоль/л.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При проведенні диференційованого діагнозу синдрому полікістозних яєчників слід виключити гіперпролактинемію, патологію щитовидної залози, природжену дисфункцію кори надниркових залоз, порушену толерантність до вуглеводів і інсулінорезистентність, клінічними проявами яких є аналогічні розлади менструацій і полікістозна структура збільшених в об'ємі яєчників.

2. Для адекватної оцінки гормонального профілю, виключення патології ендометрія і об'ємних функціональних утворень яєчників у підлітків з розладами менструацій в анамнезі і затримкою чергової менструації 40 днів і більше необхідно проведення гестагенової (дідрогестерон 10 мг × 2 рази на день протягом 10 днів) проби. Ехографію внутрішніх статевих органів коректно виконувати трансректальним доступом в день забору венозної крові на 3–5-й день спонтанного або індукованого дідрогестероном менструального циклу.

3. При трансректальній ехографії внутрішніх статевих органів у підлітків з розладом менструації необхідно обчислювати об'єм яєчників, уточнювати характер розташування, підраховувати кількість і вимірювати діаметр фолікулів, проводити доплерометрію внутрішньояєчникових судин.

4. Підтвердженням синдрому полікістозних яєчників у дівчаток-підлітків є стійке порушення ритму менструацій з менархе, гірсутизм з гірсутним числом 18 і більш за бали, рівень лютеїнізуючого гормону більше 15 МО/л, тестостерону від 2,6 до 5,0 нмоль/л, понижений тестостерон-естрогензв'язуючий глобулін у сироватці крові, асиметричне двостороннє збільшення об'єму яєчників (більше 15 см³) і кількості фолікулів в зрізі гіперваскуляризованої ізоехогенної стромы (більше 15) без видимого лідера і групування, незалежно від маси тіла.

5. При призначенні терапії необхідно враховувати тип будови яєчників. Використання пролонгованого режиму гормональної корекції можливо лише за відсутності протипоказань, ефективно при будь-якому типі будови яєчників і прийомі не менше двох 63-денних курсів. Дівчаткам-підліткам, що мають протипоказання до гормонотерапії або небажання прийому, як альтернативне лікування можливо використання комплексного фітопрепарату протягом 6 місяців.

6.3 метою прогнозування ефективності лікування синдрому полікістозних яєчників у підлітків є зменшення об'єму яєчників до 10 см^3 і менше, зниження рівня лютеїнізуючого гормону до $1,0 \text{ МО/л}$ і менше та збільшення тестостерон-естрогензв'язуючого глобуліну до 80 пмоль/л і більше.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аветисян ЗЕ, Максимов ОЛ, Белик СН, Ванян ГЕ. Взаимосвязь биохимических и психофизиологических показателей у студентов с разными психологическими типами личности. Молодой ученый. 2016;18(122):39–41.
2. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні методи досліджень у гінекології. Здоровье женщины. 2018;3:16–22.
3. Беглова АЮ, Елгина СИ. Диагностика синдрома поликистозных яичников на основе клинико-anamnestических факторов, гормональных и ультразвуковых маркеров с применением компьютерной программы. Акушерство и гинекология. 2020;3:133–40.
4. Белодед ОА. Синдром поликистозных яичников. Управление рисками, или риск-менеджмент. Жіночий лікар. 2018;4(78):8–15.
5. Богатырева ЕМ, Новик ГА, Кутушева ГФ. Гиперандрогения пубертатного возраста как фактор снижения фертильности. Бюллетень сибирской медицины. 2016;15(1):14–21.
6. Богатырева ЕМ, Новик ГА, Кутушева ГФ. Фенотипы и эндотипы синдрома гиперандрогении у девочек-подростков. Лечащий врач. 2016;2:12–7.
7. Богатырева ЕМ, Новик ГА. Лечение девушек-подростков с синдромом поликистозных яичников и инсулинорезистентностью. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(2):13–20.
8. Богданова ЕА. Гинекология детей и подростков. Москва: МИА; 2010; с. 332–48.
9. Вовк ІБ, Зелінський ОО. Нейроендокринні гінекологічні синдроми. Особливості діагностики та лікування у дитячому і підлітковому віці. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017;1:24–32.
10. Волк ЮВ, Солнцева АВ. Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников у подростков. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021;11(1):41–9.

11. Гоготадзе ИН, Федорова АИ. Синдром поликистозных яичников в практике подросткового гинеколога: возможности профилактики, принципы терапии. Гинекология. 2017;2:23–8.
12. Городенчук З. Давня еволюційна хвороба у сучасному світі: що нового про СПКЯ? З турботою про жінку. 2018;3:25–9.
13. Григоренко ЮП. Особенности диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков [диссертация]. Москва; 2015. 21 с.
14. Григоренко ЮП, Уварова ЕВ. Новые подходы в диагностике и лечении синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015;4:23–34.
15. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, редакторы. Эндокринология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1112 с.
16. Делягин ВМ, Набатникова НВ, Уразбагамбетов А. Синдром поликистозных яичников: позиция педиатра. Лечение и профилактика. 2016;2:38–46.
17. Зинченко ВМ. Актуальные аспекты патологии яичников в пубертатном периоде. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016;27(2):108–13.
18. Зінченко ВМ. Корекція оваріальної дисфункції в пубертатному періоді у дівчат, народжених з великою масою тіла. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(1):138–48.
19. Зінченко ВМ. Сучасні аспекти новоутворень яєчників у дівчат-підлітків. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(2):89–93.
20. Зінченко ВМ. Підвищення ефективності діагностики та лікування пухлин яєчників у дівчат пубертатного періоду. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(3):86–92.
21. Карахалис ЛЮ, Бурлуцкая АВ, Сутовская ДВ, Стебло ЕИ. Влияние массы тела на состояние соматического и репродуктивного

здоровья подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018;3:51–7.

22. Кириллова ЕН. Гиперандрогенные нарушения у юных женщин: диагностика и возможности терапии в гинекологической практике. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2020;10(3):286–95.

23. Кузнецова ИВ. Гормональная контрацепция в коррекции нарушений менструального цикла у подростков Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014;1:35–40.

24. Кузнецова ИВ, Михаэлянц ВМ, Санта-Мария-Фер ДО. Стресс и фертильность. Женская консультация. 2015; (экстравыпуск):11–13.

25. Кузьмина СА, Зудикова СИ. Возможности эхографической диагностики синдрома овариальной гиперандрогении. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001;2:34–8.

26. Кузьміна Ю, Жулікова МВ. Діагностичні критерії синдрому полікістозних яєчників. Міжнародний медичний журнал. 2018;24(3):37–9.

27. Мінцер О.П. Статистичні методи досліджень. Практична медицина. 2019;19(2):100–3.

28. Назаренко Г.И. Лабораторные методы исследований. Москва: 2006; Медицина. 375 с.

29. Никитина ИЛ, Скородок ЮЛ. Синдром поликистозных яичников – взрослая болезнь в детском возрасте: как диагностировать и лечить? Лечащий врач. 2019;3:39–43.

30. Панарина ОВ, Рашидова МА, Беленькая ЛВ, Трофимова ТА, Шолохов ЛФ. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). Acta Biomedica Scientifica. 2017;2(4):9–14.

31. Подзолкова НМ, Колода ЮА, Коренная ВВ, Глазкова ОЛ. Эволюция клинических, метаболических и гормональных нарушений при синдроме поликистозных яичников: от внутриутробного периода до

постменопаузы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;1:96–106.

32. Семенюк ЛМ, Яроцький МЄ. Генетичні фактори розвитку оваріальної гіперандрогенії у жінок. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019;2(54):14–9.

33. Семенюк ЛМ, Яроцький МЄ. Особливості гормонального забезпечення організму жінок з різними формами наднирникової гіперандрогенії та невиношуванням вагітності в анамнезі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2015;2(36):228–32.

34. Семенюк ЛМ. Невиношування вагітності у жінок з різними формами гіперандрогенії [дисертація]. Київ; 2016. 339 с.

35. Семенюк ЛН. Возможности негормональной коррекции нарушенного менструального цикла у женщин репродуктивного возраста. Здоровье женщины. 2018;9:107–11.

36. Сергиенко МЮ, Яковлева ЭБ, Мироненко ДМ. Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников в детской гинекологии. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015;2:158–61.

37. Сибирская ЕВ, Адамян ЛВ, Колтунов ИЕ, Плошкина АА. Синдром поликистозных яичников у юных пациенток (обзор литературы). Лечащий врач. 2017;12:8–10.

38. Сидоров Ю, Тутченко ТМ, Бурка ОА, Семенюк ЛМ. Андроген-опосередковані й андрогеннезалежні причини алопеції та акне у жінок. Репродуктивна ендокринологія. 2020;2(59):39–43.

39. Смирнов ВВ, Зубовская АГ. Аменорея у девушек-подростков: причины, диагностика. Лечащий врач. 2012;11:61–64.

40. Соболева ЕЛ, Власова ЕС, Зазерская ИЕ. Роль антимюллерового гормона в диагностике синдрома поликистозных яичников в подростковом возрасте (обзор литературы). Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):56–9.

41. Соловьева АВ, Раевская ОА, Ипастова ИД. Нарушения менструального цикла: почему их нужно корректировать? StatusPraesens. 2018;1(44):52–5.

42. Сульская ЮВ. Синдром поликистозных яичников и метформин: быть или не быть, вот в чем вопрос... Рациональна фармакотерапія. 2018;3(48):52–63.
43. Тумилович ЛГ, Геворкян МА. Гинекологическая эндокринология. – Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013; с. 131–8.
44. Урбанович АМ. Синдром полікістозних яєчників у щоденній практиці. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(1):40–5.
45. Хащенко ЕП, Уварова ЕВ, Мамедова ФШ. Фенотипические особенности синдрома поликистозных яичников у девочек подросткового возраста. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017;1:37–50.
46. Хурасева АБ, Медведева ИН, Святченко КС. Маркеры развития синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018;2:55–60.
47. Чернуха ГЕ, Удовиченко МА, Найдукова АА. Механизмы формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и терапевтические эффекты миоинозитола. Доктор.Ру. 2019;11(166):55–60.
48. Шереметьева ЕВ. Метаболические риски и психологические особенности больных при различных фенотипах синдрома поликистозных яичников [автореферат]. Москва; 2012. 25 с.
49. Шестакова ИГ, Бриль ЮА. Женские андрогены: ищем золотую середину. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2014;4(21):55–61.
50. Шестакова ИГ, Рябинкина ТС. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ. Информационный бюлетень. Москва: Редакция журнала Status Praesens; 2015. 24 с.
51. Шилин ДЕ. Синдром поликистозных яичников: международный диагностический консенсус и современная идеология терапии. Consilium Medicum. 2004;6(9):27–31.

52. Яроцький МЄ, Семенюк ЛМ. Домінування андрогенів при СПКЯ у жінок репродуктивного віку. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2013;4(45):73–6.

53. Яхонтова МА. Этапная реабилитация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при маточных кровотечениях пубертатного периода [диссертация]. Волгоград; 2012. 147 с.

54. Admoni O, Israel S, Lavi I, Gur M, Tenenbaum-Rakover Y. Hyperandrogenism in carriers of CYP21 mutations: the role of genotype. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:645–51.

55. Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: a review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;3:100060.

56. Al Khalifah RA, Florez ID, Dennis B, Thabane L, Bassilious E. Metformin or oral contraceptives for adolescents with polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20154089.98.

57. Allen HF, Mazzoni C, Heptulla RA, Murray MA, Miller N, Koenigs L, Reiter EO. Randomized controlled trial evaluating response to metformin versus standard therapy in the treatment of adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(8):761–8.

58. Almawi WY, Hubail B, Arekat DZ, Al-Farsi SM, Al-Kindi SK, Arekat MR, et al. Leutinizing hormone/choriogonadotropin receptor and follicle stimulating hormone receptor gene variants in polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(4):607–14.

59. Al-Zubeidi H, Klein KO. Randomized clinical trial evaluating metformin versus oral contraceptive pills in the treatment of adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;28(7–8):853–8.

60. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*. 1986;315:215–9.

61. Amiri M, Golsorkhtabaramiri M, Esmaeilzadeh S, Ghofrani F, Bijani A, Ghorbani L, Delavar MA. Effect of metformin and flutamide on anthropometric indices and laboratory tests in obese/overweight PCOS women under hypocaloric diet. *J Reprod Infertil*. 2014;15(4):205–213
62. Andersen CY, Ezcurra D. Human steroidogenesis: implications for controlled ovarian stimulation with exogenous gonadotropins. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:128.
63. Arentz S, Smith CA, Abbott J, Bensoussan A. Perceptions and experiences of lifestyle interventions in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), as a management strategy for symptoms of PCOS. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):107.
64. Arentz S, Smith CA, Abbott J, Fahey P, Cheema BS, Bensoussan A. Combined lifestyle and herbal medicine in overweight women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized controlled trial. *Phytother Res*. 2017;31(9):1330–40.
65. Arya BK, Haq AU, Chaudhury K. Oocyte quality reflected by follicular fluid analysis in PCOS: a hypothesis based on intermediates of energy metabolism. *Med Hypotheses*. 2012;78(4):475–8.
66. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057.
67. Azziz R, Kintziger K, Li R, Laven J, Morin-Papunen L, Merkin SS, et al. Recommendations for epidemiologic and phenotypic research in polycystic ovary syndrome: an androgen excess and PCOS society resource. *Hum Reprod*. 2019;34(11):2254–65.
68. Azziz R. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2011;9:456–88.
69. Bahmani M, Sarrafchi A, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M. Autism: pathophysiology and promising herbal remedies. *Curr Pharm Des*. 2016;22(3):277–85.

70. Baldauff NH, Witchel SF. Polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(1):56–66.
71. Barlow E, Johnstone AJ, Allen L, Kives S, Ornstein M, Spitzer R, et al. Referral patterns in pediatric and adolescent gynecology for common and uncommon disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23(2):85–6.
72. Barry JA, Qu F, Hardiman PJ. An exploration of the hypothesis that testosterone is implicated in the psychological functioning of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Med Hypotheses.* 2018;110:42–5.
73. Bhide P, Homburg R. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:38–45.
74. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2019;31(12):2841–55.
75. Brichant G, Potorac I, Petignot S, Tebache L, Pintiaux A, Nisolle M, et al. Polycystic ovary syndrome: the advantages of multidisciplinary management. *Rev Med Liege.* 2020;75(9):604–12.
76. Bruni V, Capozzi A, Lello S. The role of genetics, epigenetics and lifestyle in polycystic ovary syndrome development: the state of the art [internet]. *Reprod Sci.* 2021. DOI:10.1007/s43032-021-00515-4.
77. Burghard AC, Tao RH, Oberfield SE et al. The diagnosis and treatment of PCOS in adolescents: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2019 Aug;31(4):562-569. doi: 10.1097/MOP.0000000000000778
78. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Polycystic Ovary Syndrome: ontogeny in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(1):25–42.
79. Cambodia MC, Bonnie AE. Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnostic and therapeutic strategies. *Pediatrician.* 2017;6(4):248–55.
80. Chiara Sabbadin, Luciana Bordin, Gabriella Donà, et al. Licorice: From Pseudohyperaldosteronism to Therapeutic Uses. MINI REVIEW published. *Frontiers in Endocrinology*: 18 July 2019doi: 10.3389/fendo.2019.00484

81. Christensen SB, Black MH, Smith N, Martinez MM, Jacobsen SJ, Porter AH, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril*. 2013;100(2):470–7.
82. Chung JP, Yiu AK, Chung TK, Chan SS. A randomized crossover study of medroxyprogesteron acetate and Diane-35 in adolescent girl with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27(3):166–71.
83. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):P1–29.
84. Cui L, Li G, Zhong W et al. Polycystic ovary syndrome susceptibility single nucleotide polymorphisms in women with a single PCOS clinical feature. *Hum Reprod*. 2019; 30 (3): 732–6
85. Dadachanji R, Shaikh N, Mukherjee S. Genetic variants associated with hyperandrogenemia in PCOS pathophysiology. *Genet Res Int*. 2018;2018:7624932.
86. Dapas M, Lin FTJ, Nadkarni GN, Sisk R, Legro RS, Urbanek M, et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS Med*. 2020;17(6):e1003132.
87. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):38.
88. de Zegher F, López-Bermejo A, Ibáñez L. Central obesity, faster maturation, and «PCOS» in Girls. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(12):815–8.
89. Dou L, Zheng Y, Li L, Gui X, Chen Y, Yu M, et al. The effect of cinnamon on polycystic ovary syndrome in a mouse model. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):99.
90. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology,

pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36:487–525.

91. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1992;4:1257–66.

92. Ebersole AM, Bonny AE. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescent females. *Clin Obstet Gynecol.* 2020;63(3):544–52.

93. Ekramzadeh M, Hajivandi L, Noroozi M, Mostafavi F. Psychological experiences of adolescent girls with polycystic ovary syndrome: a qualitative study. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2020;25(4):341–7.

94. El Maghraby HA, Nafee T, Guiziry D, Elnashar A. Randomized controlled trial of the effects of metformin versus combined oral contraceptives in adolescent PCOS women through a 24 month follow up period. *Middle East Fertil Soc J.* 2015;20(3):131–7.

95. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270–84.

96. Faienza MF, Brunetti G, Acquafredda A, Delvecchio M, Lonero A, Gaeta A, et al. Metabolic outcomes, bone health, and risk of polycystic ovary syndrome in girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(3):162–9.

97. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril.* 2012;97(1):28–38.

98. Fernandez M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Libertun C. Neonatal exposure to bisphenol a and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environ Health Perspect.* 2010;118:1217–2.

99. Fitzgerald S, DiVasta A, Gooding H. An update on PCOS in adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(4):459–65.

100. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2008;14:367–78.
101. Fruzzetti F, Baldari F, Palla G, Fidecicchi T, Carmina E. Comparison of PCOS phenotypes in adolescent and young adult Mediterranean women with possible PCOS. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):995–1000.
102. Fruzzetti F, Campagna AM, Perini D, Carmina E. Ovarian volume in normal and hyperandrogenic adolescent women. *Fertil Steril*. 2015;104(1):196–9.
103. Geier LM, Bekx MT, Connor EL. Factors contributing to initial weight loss among adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25(6):367–70.
104. Gibson-Helm M, Tassone EC, Teede HJ, Dokras A, Garad R. The needs of women and healthcare providers regarding polycystic ovary syndrome information, resources, and education: a systematic search and narrative review. *Semin Reprod Med*. 2018;36(1):35–41.
105. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American association of clinical endocrinologists, American college endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract*. 2015;21(11):1291–300.
106. Goss AM, Chandler-Laney PC, Ovalle F, Goree LL, Azziz R, Desmond RA, et al. Effects of a eucaloric reduced-carbohydrate diet on body composition and fat distribution in women with PCOS. *Metabolism*. 2014;63:1257–64.
107. Guarnotta V, Niceta M, Bono M, Marchese S, Fabiano C, Indelicato S, et al. Clinical and hormonal characteristics in heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;198:105554.

108. Hajivandi L, Noroozi M, Mostafavi F, Ekramzadeh M. Food habits in overweight and obese adolescent girls with Polycystic ovary syndrome (PCOS): a qualitative study in Iran. *BMC Pediatr*. 2020 4;20(1):277.

109. Hernandez MI, López P, Gaete X, Villarroel C, Cavada G, Avila A, et al. Hyperandrogenism in adolescent girls: relationship with the somatotrophic axis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(5):561–8.

110. Hertig A, Liere P, Chabbert-Buffet N, Fort J, Pianos A, Eychenne B, et al. Steroid profiling in preeclamptic women: evidence for aromatase deficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(5):477.e1–9.

111. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, Cherry T, Kopin L, Guzick DS. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4299–306.

112. Hopkins CS, Kimble LP, Hodges HF, Koci AF, Mills BB. A mixed-methods study of coping and depression in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2019;31(3):189–97.

113. Ibanez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88:371–95.

114. Jang SH, Kim DI, Choi MS. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:11.

115. Jin JL, Sun J, Ge HJ, Cao YX, Wu XK, Liang FJ, et al. Association between CYP19 gene SNP rs2414096 polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chinese women. *BMC Med Genet*. 2009;10:139.

116. Jobe SO, Tyler CT, Magness RR. Aberrant synthesis, metabolism, and plasma accumulation of circulating estrogens and estrogen metabolites in

preeclampsia implications for vascular dysfunction. *Hypertension*. 2013;61(2):480–7.

117. Jones MR, Goodarzi MO. Genetic determinants of polycystic ovary syndrome: progress and future directions. *Fertil Steril*. 2016;106(1):25–32.

118. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2019;12:249–60.

119. Krone N, Wachter I, Srefanidon M, Roscher AA, Schwarz HP. Mothers with congenital adrenal hyperplasia and their children: outcome of pregnancy, birth and childhood. *Clin Endocrinol*. 2011;155:523–9.

120. Kshetrimayum C, Sharma A, Mishra VV, Kumar S. Polycystic ovarian syndrome: environmental/occupational, lifestyle factors; an overview. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2019;20:255–63.

121. Laganà AS, Garzon S, Casarin J, Franchi M, Ghezzi F. Inositol in polycystic ovary syndrome: restoring fertility through a pathophysiology-based approach. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(11):768–80.

122. Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstet Gynecol Surv*. 2006;61:125–35.

123. Lanzo E, Monge M, Trent M. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Pediatr Ann*. 2015;44(9):e223–30.

124. Lazúrová I, Lazúrová Z, Figurová J, Ujházi S, Dravecká I, Mašlanková J, et al. Relationship between steroid hormones and metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome. *Physiol Res*. 2019;68(3):457–65.

125. Lebbe M, Woodruff TK. Involvement of androgens in ovarian health and disease. *Mol Hum Reprod*. 2013;19:828–37.

126. Legro RS, Kunselman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;87(5):2134–8.

127. Lei Dou, Yahong Zheng, Lu Li. The effect of cinnamon on polycystic ovary syndrome in a mouse model. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Oct 19;16(1):99.doi: 10.1186/s12958-018-0418-y
128. Li L, Feng Q, Ye M, He Y, Yao A, Shi K. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2017;37(8):1036–47.
129. Livadas S, Bothou C, Kanaka-Gantenbein C. Unfavorable hormonal and psychologic profile in adult women with a history of premature adrenarche and pubarche, compared to women with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res*. 2020;52(3):179–85.
130. Lumezi BG, Berisha VL, Pupovci HL, Goci A, Hajrushii AB. Grading of hirsutism based on the Ferriman-Gallwey scoring system in Kosovar women. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35:631–5.
131. Mahmoud Rafieian-Kopaei, Mino Movahedi. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of Vitex Agnus Castus. *Electron Physician*. 2017 Jan; 9(1): 3685–3689. Published online 2017 Jan 25. doi: 10.19082/3685
132. Maliqueo M, Lara HE, Sánchez F, Echiburú B, Crisosto N, Sir-Petermann T. Placental steroidogenesis in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;166(2):151–5.
133. Manmohan C Cambodia, Andrea E. Bonnie. Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnostic and therapeutic strategies. *Pediatrician*. 2017 October; 6 (4): 248-255.DOI: 10.21037 / TP.2017.09.11
134. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. 210 p.
135. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am*. 2018;53:407–20.
136. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106:16–24.

137. Metzler VM, de Brot S, Robinson RS, Jeyapalan JN, Rakha E, Walton T, et al. Androgen dependent mechanisms of pro-angiogenic networks in placental and tumor development. *Placenta*. 2017;56:79–85.

138. Misso ML, Wong JL, Teede HJ, Hart R, Rombauts L, Melder AM, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18:301–12.

139. Mizgier M, Jarzabek-Bielecka G, Wendland N, Jodłowska-Siewert E, Nowicki M, Brożek A, et al. Relation between inflammation, oxidative stress, and macronutrient intakes in normal and excessive body weight adolescent girls with clinical features of polycystic ovary syndrome. *Nutrients*. 2021;13(3):896.

140. Mohammad MB, Seghinsara AM. Asian Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(1):17–21.

141. Mohammad MB, Seghinsara AM. Polycystic ovary syndrome. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;28(1):7–11.

142. Momoeda M, Sasaki H, Tagashira E, Ogishima M, Takano Y, Ochiai K. Efficacy and safety of *Vitex agnus-castus* extract for treatment of premenstrual syndrome in Japanese patients: a prospective, open-label study. *Adv Ther*. 2014;31(3):362–73.

143. Motta AB. The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome. *Curr Pharm Des*. 2012;18:2482–91.

144. Neocleous V, Fanis P, Toumba M, Stylianou C, Picolos M, Andreou E, et al. The spectrum of genetic defects in congenital adrenal hyperplasia in the population of cyprus: a retrospective analysis. *Horm Metab Res*. 2019;51:586–94.

145. Neocleous V, Shammass C, Phedonos AA, Phylactou LA, Skordis N. Phenotypic variability of hyperandrogenemia in females heterozygous for CYP21A2 mutations. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(Suppl 1):S72–9.

146. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-

binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:83–9.

147. Ollila MM, Piltonen T, Puukka K, Ruukonen A, Jarvelin MR, Tapanainen JS, et al. Weight gain and dyslipidemia in early adulthood associate with polycystic ovary syndrome: prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):739–47.

148. Otto-Buczkowska E, Grzyb K, Jainta N. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the accompanying disorders of glucose homeostasis among girls at the time of puberty. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;24(1):40–4.

149. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Chatzis P, Kandaraki EA, Tsourdi EA, et al. Associations of menstrual cycle irregularities with age, obesity and phenotype in patients with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens).* 2015;14(3):431–7.

150. Park YJ, Shin H, Jeon S, Cho I, Kim YJ. Polycystic Ovary Syndrome in Korean Young Adult Women. *Healthcare (Basel).* 2021;9(1):56.

151. Pena AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med.* 2020;18(1):72.

152. Phy JL, Pohlmeier AM, Cooper JA, Watkins P, Spallholz J, Harris KS, et al. Low starch/low dairy diet results in successful treatment of obesity and co-morbidities linked to polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Obes Weight Loss Ther.* 2015;5(2):259.

153. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril.* 2017;108:426–41.

154. Rafieian-Kopaei M, Movahedi M. Systematic review of premenstrual, postmenstrual and infertility disorders of vitex agnus castus. *Electron Physician.* 2017;9(1):3685–9.

155. Ranasinha S, Joham AE, Norman RJ, Shaw JE, Zoungas S, Boyle J, et al. The association between polycystic ovary syndrome (PCOS) and metabolic syndrome: a statistical modelling approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):879–87.

156. Rashad NM, Al-Sayed RM, Yousef MS, Saraya YS. Kisspeptin and body weight homeostasis in relation to phenotypic features of polycystic ovary syndrome; metabolic regulation of reproduction. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(3):2086–92.

157. Roe AH, Dokras A. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Rev Obstet Gynecol*. 2021;4(2):45–51.

158. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev*. 2016;37:467–520.

159. Rosenfield RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics*. 2015;136(6):1154–65.

160. Sabbadin C, Bordin L, Donà G, Manso J, Avruscio G, Armanini D. Licorice: from pseudohyperaldosteronism to therapeutic uses. *Front Endocrinol*. 2019;10:484.

161. Sacher J, Okon-Singer H, Villringer A. Evidence from neuroimaging for the role of the menstrual cycle in the interplay of emotion and cognition. *Front Hum Neurosci*. 2013;24(7):374–81.

162. Sadeeqa S, Mustafa T, Latif S. Polycystic ovarian syndrome-related depression in adolescent girls: a review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2018;10(2):55–9.

163. Salmanov AG, Zinchenko VM, Manzhula LV, Voloshyn OA. Impact of infectious diseases on pubertal timing in ukrainian girls: results a multicenter study. *Wiad Lek*. 2021;74(10 p.I):2392–9.

164. Sam S, Sung YA, Legro RS, Dunaif A. Evidence for pancreatic beta-cell dysfunction in brothers of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2008;57(1):84–9.

165. Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin Med Res.* 2014;2:13–27.
166. Simon SL, McWhirter L, Behn CD, Bubar KM, Kaar JL, Pyle L, et al. Morning circadian misalignment is associated with insulin resistance in girls with obesity and polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3525–34.
167. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1–13.
168. Skordis N, Shammass C, Phedonos AA, Kyriakou A, Toumba M, Neocleous V, et al. Genetic defects of the CYP21A2 gene in girls with premature adrenarche. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:535–9.
169. Steinbeck K, Kohn M. A clinical handbook in adolescent medicine: a guide for health professionals who work with adolescents and young adults. New Jersey: World Scientific Publishing Co; 2013; p. 667–8.
170. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod.* 2013;28:777–84.
171. Teede H, Tassone EC, Piltonen T, Malhotra J, Mol BW, Pena A, et al. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analyses. *Clin Endocrinol.* 2019;91(4):479–89.
172. Thangavelu M, Godla UR, Solomon FD, Maddaly R. Single-nucleotide polymorphism of INS, INSR, IRS1, IRS2, PPAR-G and CAPN10 genes in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *J Genet.* 2017;96(1):87–96.
173. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:9–25.

174. Thompson IR, Kaiser UB. GnRH pulse frequency-dependent differential regulation of LH and FSH gene expression. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;385:28–35.

175. Trikudanathan S. Polycystic ovarian syndrome. *Med Clin North Am.* 2015;99(1):221–35.

176. Tsikouras P, Spyros L, Manav B, Zervoudis S, Poiana C, Nikolaos T, et al. Features of Polycystic Ovary Syndrome in adolescence. *J Med Life.* 2015;8(3):291–6.

177. Ünlütürk U, Sezgin E, Yildiz BO. Evolutionary determinants of polycystic ovary syndrome: part 1. *Fertil Steril.* 2016;106(1):33–41.

178. Walker MD, Zylberberg HM, Green PHR, Katz MS. Endocrine complications of celiac disease: a case report and review of the literature. *Endocr Res.* 2019;44:27–45.

179. Witchel SF, Burghard AC, Tao RH, Oberfield SE. The diagnosis and treatment of PCOS in adolescents: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(4):562–9.

180. Witchel SF, Oberfield SE, Pena AS. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *J Endocr Soc.* 2019;3:1545–73.

181. Witchel SF, Plant TM. Intertwined reproductive endocrinology: puberty and polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2020;14:127–36.

182. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012;27:3067–73.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Зінченко ВМ. Актуальные аспекты патологии яичников в пубертатном периоде. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016;27(2):108–13.
2. Зінченко ВМ. Корекція оваріальної дисфункції в пубертатному періоді у дівчат, народжених з великою масою тіла. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(1):138–48.
3. Зінченко ВМ. Сучасні аспекти новоутворень яєчників у дівчат-підлітків. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(2):89–93.
4. Зінченко ВМ. Підвищення ефективності діагностики та лікування пухлин яєчників у дівчат пубертатного періоду. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(3):86–92.
5. Salmanov AG, Zinchenko VM, Manzhula LV, Voloshyn OA. Impact of infectious diseases on pubertal timing in ukrainian girls: results a multicenter study. Wiad Lek. 2021;74(10 p.I):2392–9. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*
6. Зінченко ВМ. Тактика ведення дівчат пубертатного періода з патологією яєчників. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м. Київ). 2016;27(2):253.
7. Зінченко ВМ. Надлишкова маса тіла як фактор ризику оваріальної дисфункції у пубертатному періоді. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (25 травня 2017 року, м. Київ). 2016;27(2):224.

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м. Київ), тема «Тактика ведення дівчат пубертатного періода з патологією яєчників» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (25 травня 2017 року, м. Київ), тема «Надлишкова маса тіла як фактор ризику оваріальної дисфункції у пубертатному періоді» (доповідь, тези).