

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра педіатрії та медичної генетики

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 Медицина

спеціалізація: 14.01.01 – акушерство та гінекологія

14.01.10 – педіатрія

на тему:

**«ПРЕДИКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ПОЛКІСТОЗНИХ
ЯСЧНИКІВ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ»**

Виконала: здобувач вищої освіти 6 курсу,
2 групи медичного факультету №1,
спеціальність 222 Медицина
Сокольник І.С.

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри педіатрії та медичної генетики, д.мед.н., професор Сорокман Т.В.

Рецензент: завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, д.мед.н., професор Нечитайло Ю.М.

Чернівці – 2024

ЗМІСТ

ВСТУП	3
СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
РОЗДІЛ 1 ЕТІОПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ У ДІВЧАТ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ (огляд літератури)	7
1.1 Епідеміологічні особливості синдрому полікістозних яєчників	7
1.2 Етіопатогенетичні механізми розвитку синдрому полікістозних яєчників.	11
1.3 Клінічна картина синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків.	18
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	23
2.1 Дизайн та матеріал дослідження	23
2.2 Методи дослідження	25
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	29
3.1 Соціально-біологічні, клінічно-генеалогічні особливості розвитку та перебігу синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків	29
3.2 Прогностична оцінка ризику розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків	44
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	57
ВИСНОВКИ	65
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	67
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	68

ВСТУП

Актуальність. Пубертатний вік є періодом важливих змін в організмі дитини, зокрема це стосується становлення репродуктивної функції, дітородного прогнозу та фертильності [1]. Статус дорослих багато в чому залежить від того, наскільки повноцінно перебігає та сприятливо завершується період статевого дозрівання [2]. У цей період, який характеризується фізіологічним підйомом наднирникових андрогенів, нестійкістю цирхорального ритму гонадотропінів, зниженим рівнем прогестерону, ановуляцією, гіперінсулінемією, є ризик розвитку синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) [3]. З огляду на це все гостріше встають питання ранньої діагностики, клініки, лікування і профілактики розвитку СПКЯ в періоді статевого дозрівання [4]. Усі вищеперераховані зміни призводять до порушення репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків та підтверджують актуальність обраного наукового напрямку. Актуальність досліджень з цієї проблеми диктується високою поширеністю СПКЯ у дівчаток-підлітків [5-7].

Етіологія даного синдрому досі не ясна і характеризується високим ступенем гетерогенності. Висуваються численні гіпотези щодо причин СПКЯ.

На сьогодні вважається, що захворювання розвивається внаслідок нейроендокринної, метаболічної та яєчничкової дисфункцій [8-11] на базі генетичних порушень, так званих ферментопатій, що призводять до активації стероїдогенезу в яєчниках [12-13].

Необхідність ранньої діагностики, визначення клінічно значущих маркерів СПКЯ та його предикторів у пацієнток підліткового віку вимагають поглибленого вивчення різних ендокринних та метаболічних порушень.

Мета дослідження: визначити ймовірні предиктори ризику розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків.

Завдання дослідження:

- 1.Провести аналіз наукової літератури щодо поширеності синдрому полікістозних яєчників у дівчат підліткового віку.
- 2.Вивчити клінічні особливості та сімейну обтяженість синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків.
- 3.Встановити провідні фактори ризику та структуру причин розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків.

Об'єкт дослідження: синдром полікістозних яєчників.

Предмет дослідження: фактори ризику розвитку, сімейна обтяженість та клінічний перебіг синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків.

Методи дослідження: епідеміологічний (визначення поширеності синдрому полікістозних яєчників в дівчат підліткового віку), бібліосемантичний (аналіз наукової літератури за темою магістерської кваліфікаційної роботи), соціологічний (анкетування), аналітичний (аналіз та узагальнення отриманих даних), математико-статистичний (обробка результатів дослідження за загальноприйнятими методами параметричної та непараметричної статистики).

Наукова новизна отриманих результатів. На основі методів клінічної епідеміології визначені провідні предиктори ризику розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків, зокрема виділені супутні соматичні дисгормональні та дисметаболичні порушення, генітальна патологія, обтяжена спадковість захворювань репродуктивної системи.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлення предикторів ризику розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків із розробкою математичної моделі та констеляційної таблиці ризику розвитку патології дозволить практичному лікарю визначити ступінь ризику розвитку захворювання в кожному конкретному випадку, виділити групи підвищеного ризику та розробити комплекс профілактично-лікувальних міроприємств.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

СПКЯ – синдром полікістозних яєчників

ТТГ – тиреотропний гормон

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ГРГ – гонадотропін-рилізинг гормон

ПЛ – пролактин

E2 – естрадіол

ДГЕА-С – дегідроепіандростерон-сульфат

17-ГОП - 17-гідроксипрогестерон

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

вТ4 – вільний тироксин

Прл – пролактин

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ТГ – тригліцериди

ЗХС – загальний холестерин

ІР - резистентність до інсуліну

ІМТ – індекс маси тіла

АЕS - Товариство надлишку андрогенів

УЗД – ультрасонографічне дослідження

ДК - діагностичний коефіцієнт

I - показник інформативності

ЕФ – етіологічна фракція

ПФ – превентивна фракція

χ^2 - непараметричний критерій Пірсона

ВР – відносний ризик

ВШ – відношення шансів

РОЗДІЛ 1

ЕТИОПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ У ДІВЧАТ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологічні особливості синдрому полікістозних яєчників

Порушення становлення яєчникового стероїдогенезу – одна з провідних причин порушення менструальної функції у дівчат підліткового періоду, яка у майбутньому може зумовлювати непліддя, невиношування вагітностей, розвиток гіперпластичного синдрому.

Найчастішою репродуктивною ендокринопатією, яка маніфестує у підлітковому віці, є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ).

Точну поширеність СПКЯ важко оцінити через клінічну неоднорідність цього захворювання, відсутність універсального визначення, а також відсутність досліджень, які б порівнювали відмінності всередині та між етнічними групами в різних географічних регіонах [16-18]. Поширеність СПКЯ серед жінок репродуктивного віку різна, що пояснюється особливостями застосовуваних діагностичних критеріїв і особливостей популяційної вибірки, та становить 4–8% у США і 6–7% у країнах Європи [19]. Як відзначають автори, СПКЯ вражає 6-10% жінок репродуктивного віку і вважається найчастішим ендокринним захворюванням у цій віковій групі [20].

Середня поширеність СПКЯ в Європі становила 276,4 випадків на 100 000 (95% інтервал невизначеності (UI): 207,8–363,2). Оцінки помітно відрізнялися в різних країнах і регіонах, з найвищими показниками на 100 000 у Чехії (460,6), а найнижчими у Швеції (34,10); інші скандинавські країни, Німеччина та Великобританія також мали відносно низькі показники.

Показники в Центральній та Східній Європі були більш ніж утричі вищими, ніж у західних країнах. У Центральній Європі поширеність СПКЯ була найнижчою в Туреччині та Албанії, тоді як у більшості решти країн поширеність коливалася від 420 до 440 на 100 000 за винятком Чеської Республіки, яка мала найвищий показник. ставки по всій Європі. відносно низькі показники також спостерігалися в інших скандинавських країнах (Фінляндія, Норвегія, Ісландія та Данія), Німеччині та Великобританії. Загалом показники в Центральній та Східній Європі були більш ніж у три рази вищими, ніж у Західній Європі. У WE, окрім скандинавських країн, низькі показники СПКЯ також спостерігалися в Німеччині, Нідерландах та Андоррі (від 115 до 120 випадків на 100 000), тоді як в Австрії поширеність була майже вдвічі вищою (211,7 на 100 000). У більшості країн Західної Європи (Франція, Ірландія, Люксембург, Мальта, Португалія та Швейцарія) показники були встановлені на рівні приблизно 120–130 випадків на 100 000 (табл. 1.1, [21]).

Таблиця 1.1

Поширеність синдрому полікістозних яєчників

Країна	Поширені випадки на 100 тис	Нижня межа	Верхня межа	Відсоток від загальної кількості поширених випадків	Нижня межа	Верхня межа
Албанія	373,94	280,20	498,40	0,38	0,29	0,51
Андорра	119,88	90,26	158,60	0,12	0,09	0,16
Австрія	211,74	167,50	266,20	0,22	0,17	0,27
Білорусь	430,96	325,20	561,70	0,44	0,33	0,58
Бельгія	131,70	95,97	172,50	0,13	0,10	0,18
Боснія і Герцеговина	420,45	315,80	553,10	0,43	0,32	0,56
Болгарія	435,76	329,30	571,40	0,44	0,37	0,58
Хорватія	415,90	312,20	546,10	0,43	0,32	0,56
Чеська Республіка	460,60	346,20	602,10	0,47	0,35	0,62
Данія	117,43	88,24	157,5	0,12	0,09	0,16

Продовження табл. 1.1						
Естонія	432,44	326,2	567,4	0,44	0,34	0,56
Фінляндія	121,62	91,37	162,2	0,12	0,09	0,17
Франція	120,68	90,61	160,1	0,12	0,09	0,16
Німеччина	114,96	87,70	147,7	0,12	0,84	0,15
Греція	136,07	100,1	177,9	0,14	0,10	0,18
Угорщина	428,72	322,5	561,4	0,44	0,30	0,57
Ісландія	120,65	90,51	161,6	0,12	0,09	0,16
Ірландія	127,61	96,13	168,0	0,13	0,10	0,17
Італія	138,11	106,8	178,9	0,14	0,11	0,18
Казахстан	417,23	311,2	546,9	0,42	0,31	0,53
Латвія	427,92	321,8	563,2	0,41	0,31	0,54
Литва	406,38	304,8	535,4	0,41	0,31	0,54
Люксембург	123,65	92,91	163,8	0,12	0,09	0,17
Північна Македонія	411,45	309,4	543,2	0,42	0,32	0,56
Мальта	123,51	92,99	164,1	0,13	0,09	0,17
Молдова	435,78	325,8	578,6	0,44	0,33	0,59
Чорногорія	410,91	309,2	542,4	0,42	0,32	0,56
Нідерланди	117,50	88,29	156,3	0,12	0,09	0,16
Норвегія	106,55	80,62	137,9	0,11	0,08	0,14
Польща	447,22	336,3	588,9	0,46	0,34	0,6
Португалія	126,00	94,98	165,7	0,13	0,10	0,17
Румунія	409,06	307,1	534,8	0,42	0,31	0,55
Росія	443,14	333,9	583,2	0,45	0,34	0,59
Сербія	409,00	308,6	536,5	0,42	0,32	0,55
Словаччина	437,15	328,6	573,7	0,45	0,34	0,59
Словенія	402,66	302,6	528,0	0,41	0,31	0,54
Іспанія	132,35	97,34	178,6	0,13	0,10	0,18
Швеція	34,10	24,59	45,77	0,04	0,03	0,05
Швейцарія	121,31	91,03	160,7	0,12	0,09	0,16
Туреччина	258,52	195,3	333,2	0,26	0,20	0,34
Україна	428,91	321,5	565,7	0,44	0,33	0,57
Об'єднане Королівство	117,40	87,36	155,3	0,12	0,09	0,16
Всі країни	276,35	207,8	363,2	0,28	0,23	0,37
Західна Європа	123,42	93,04	162,3	0,13	0,13	0,17
Центральна Європа	408,68	307,4	536,7	0,42	0,32	0,55
Східна Європа	427,79	321,3	562,8	0,43	0,33	0,56

Дійсно, різні дослідження повідомляють про світову поширеність СПКЯ, яка коливається в широкому діапазоні від 2% до 26% [22] залежно від популяції, розміру вибірки, індексу маси тіла та діагностичних критеріїв. У більшості європейських країн показники СПКЯ у дівчат-підлітків невідомі. У деяких країнах Західної Європи показники СПКЯ, визначені в обмежених зразках, коливаються від 2,3% до 28% [23]. Ці дані вказують на можливі геоепідеміологічні детермінанти цього стану.

Середній показник поширеності в країнах Європи становить 97,83 на 100 000; 95% UI: 60,78–153,6 [24].

Окрім факторів навколишнього середовища, багато генів-кандидатів беруть участь в етіології СПКЯ. Зміна метаболічного шляху через дефект гена призводить до прогресування СПКЯ та дисфункції яєчників. Серйозність захворювання можна зменшити лише за умови дотримання відповідних запобіжних заходів.

Нині три групи рекомендували діагностичні критерії СПКЯ [25]. Хоча між цими критеріями є певна узгодженість, існують деякі важливі відмінності, які ускладнюють порівняння епідеміологічних досліджень СПКЯ [26-28]. Діагностичні критерії СПКЯ зображені в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Діагностичні критерії синдрому полікістозних яєчників [29].

NIH 1990	Роттердам 2003	Товариство AE-PCOS 2006
Тривала ановуляція	Оліго або ановуляція	Біохімічні та клінічні ознаки гіперандрогенії
Гіперандрогенія	Гіперандрогенія	Дисфункція яєчників
Порожня клітинка	Полікістоз яєчників	Морфологія полікістозних яєчників

1.2 Етіопатогенетичні механізми розвитку синдрому полікістозних яєчників.

Жіноча вісь гіпоталамус–гіпофіз–яєчники (ГГЯ) — це ретельно синхронізована та чітко регульована мережа, яка в кінцевому рахунку відповідає за репродуктивну компетентність і виживання виду. Вісь ГГЯ реагує на внутрішні сигнали (тобто гормональні та нейронні) та зовнішні фактори (тобто вплив навколишнього середовища). Починаючи з гестації, ці фактори впливають на майбутні покоління через епігенетичні фактори, що впливають на мозок і статеві клітини, що розвиваються [30].

До моменту встановлення діагнозу СПКЯ проявляється як фенотип, що відображає порочне коло, що самовідновлюється, включаючи нейроендокринну, метаболічну дисфункцію та дисфункцію яєчників. Протягом багатьох років було запропоновано численні гіпотези щодо найближчого фізіологічного походження СПКЯ. СПКЯ відображає взаємодію між багатьма білками та генами під впливом епігенетичних факторів та факторів середовища (рис.1.1), [31].

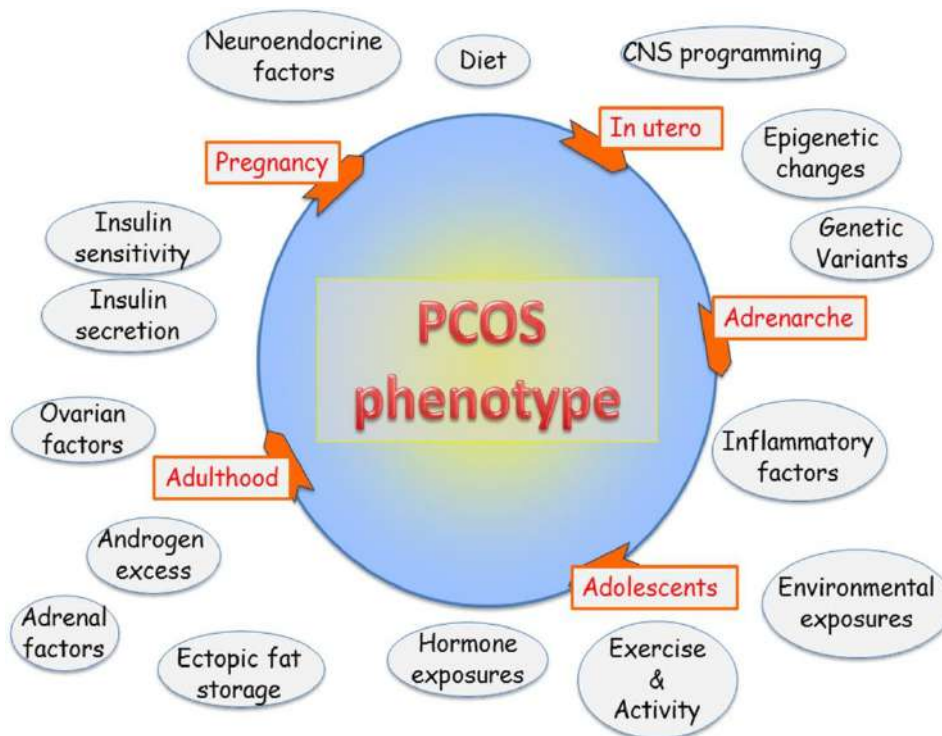


Рис. 1.1 Фактори, що впливають на фенотип синдрому полікістозних яєчників.

Встановлено, що не всі фактори впливають на кожну людину. СПКЯ втілює влаксне біологічну мережу взаємодіючих нейроендокринних, гормональних, метаболічних, генетичних впливів та впливів середовища.

Найбільш релевантну інформацію було отримано в ході клінічних досліджень за участю дорослих жінок, у яких упередження направлення зосереджено на дослідженні більш важких фенотипів [32]. Доклінічні моделі, що включають дослідження на тваринах і *in vitro*, доповнюють клінічні дослідження та отримують користь від інших підходів до вивчення цього складного розладу. Останні клінічні, експериментальні та генетичні дані підкреслюють участь нейроендокринної системи в патофізіології СПКЯ.

Надмірна секреція андрогенів яєчниками та наднирковими залозами. СПКЯ характеризується надмірною секрецією андрогенів яєчниками та/або наднирковими залозами. Внутрішні оваріальні фактори, такі як змінений стероїдогенез, і зовнішні щодо яєчників фактори, такі як гіперінсулінемія, сприяють надмірній секреції яєчниками андрогенів.

Характерні ознаки включають більшу кількість зростаючих фолікулів у жінок із СПКЯ порівняно з нормальною контрольною групою з передчасною зупинкою росту антральних фолікулів на 5–8 мм. Класичний оваріальний фенотип збільшених яєчників із перламутровою морфологією та інтерстиціальною гіперплазією теки відображає вплив андрогенів; ця морфологія також спостерігалася у жінок із вродженою гіперплазією надниркових залоз (ВГН) і трансгендерних осіб [33]. Спотворена взаємодія між ендокринними, паракринними та аутокринними факторами, відповідальними за дозрівання фолікулів, може сприяти дисрегуляції яєчників при СПКЯ.

Розвиваючись під час вагітності, примордіальні фолікули складаються з мейотично затриманих ооцитів, оточених прегранульозними клітинами. Отже, під час вагітності яєчники жінки піддавалися впливу навколишнього середовища матері. Яєчники відносно спокійні до настання статевого дозрівання. Відсутні детальні знання про фолікулярну морфологію в

препубертатних і ранніх пубертатних яєчників. Тканина яєчників, отримана від дівчат у препубертатному та ранньому пубертатному віці, демонструє відмінності в морфології фолікула та потенціалі росту [34].

Точні сигнальні механізми, що ініціюють фолікулярну активацію, погано вивчені. Імовірно, баланс факторів впливає на варіанти – кпродовження в стані спокою або активація. Одним із таких факторів є щільність фолікула. Після активації з пулу спокою початковий ріст фолікула є гонадотропін-незалежним до антральної стадії.

Взаємозв'язки між андрогенами та антимюлеровим гормоном (АМГ). Однією нерозв'язаною головоломкою щодо фолікулогенезу є регуляція та взаємозв'язки між андрогенами та АМГ - глікопротеїном, що виділяється гранульозними клітинами, пригнічує початкове рекрутування фолікулів і вказує на фолікулярний резерв [35-37]. На відміну від мишей, у яких АМГ пригнічує ріст преантральних фолікулів і дозрівання антральних фолікулів, АМГ, здається, сприяє росту преантральних фолікулів до антральної стадії в яєчниках приматів (ННР) [38-40]. Пікові концентрації АМГ виявляються в антральних фолікулах. Як тільки ФСГ-стимульована концентрація естрадіолу гранульозних клітин досягає необхідного порогу, естрадіол пригнічує експресію АМГ.

Нейроендокринні фактори. У жінок із СПКЯ описано збільшення лютеїнізуючого гормону (ЛГ), амплітуди пульсу ЛГ та збільшення співвідношення ЛГ/ФСГ. Початкові ознаки СПКЯ з'являються в період раннього статевого дозрівання, що супроводжується реактивацією генератора імпульсів гонадотропін-рилізінг гормону (ГРГ) у гіпоталамусі, підвищенням секреції гонадотропіну та подальшим збільшенням естрогену в яєчниках. Локуси, виявлені в дослідженнях загальногеномних асоціацій (GWAS), включають гени *LHCGR*, *FSHR* і *FSH-β* поліпептиду (*FSHB*), що підкреслює нейроендокринний внесок у патофізіологію СПКЯ [41-43].

Нейрони гіпоталамуса в аркуатному ядрі виділяють кіспептин, нейрокінін В і динорфін. Ці нейрони, позначені як нейрони KNDy, є

провідними претендентами на генератор імпульсів ГРГ в гіпоталамуса через колокалізацію цих трьох пептидів і їх ролі в епізодичній секреції ГРГ [44]. Замість того, щоб ініціювати статеве дозрівання, генератор імпульсів ГРГ і нейрони ГРГ представляють нижні вузли, модульовані іншими гормонами та нейросекреторними факторами [45]. Іншими словами, активація збудливих входів і інактивація гальмівних входів, модерованих кількома впливами, регулюють вихід генератора імпульсів ГРГ, щоб контролювати час статевого дозрівання [46]. Кульмінацією цього процесу є збільшення секреції гонадотропіну. Таніцити — це спеціалізовані клітини без війок, що вистилають дно третього шлуночка. Ці поляризовані клітини сприяють регуляції репродукції та метаболізму в середній висоті. Зокрема, таніцити впливають на секрецію ГРГ, генерують активні форми гормону щитоподібної залози та впливають на обмін сигнальними факторами, такими як лептин, між кров'ю та позаклітинною рідиною гіпоталамуса [47-48]. Динамічне структурне ремоделювання таніцитів модулює доступ нейронів ГРГ до портальної системи гіпофіза. Лептин і грелін надходять у гіпоталамус через таніцити.

Динамічна взаємодія таніцитів і нейронів та астроцитів регулює постійний зв'язок між нейроендокринною віссю та периферією [49-50]. У той час як точна роль таніцитів у СПКЯ невизначена, ці клітини, ймовірно, забезпечують доступ лептину, греліну та АМГ до нейронів ГРГ.

Інсулінорезистентність, гіперінсулінемія та β -клітина. Фенотип пацієнтів жіночої статі з мутаціями гена інсулінового рецептора включає резистентність до інсуліну (ІР), компенсаторну гіперінсулінемію та гіперандрогенію [51]. Хоча ІР та гіперінсулінемія зазвичай виявляються у дівчат із СПКЯ, мутації генів рецептора інсуліну надзвичайно рідкісні серед дівчат із СПКЯ.

Дівчата з СПКЯ мають внутрішню ІР, не залежну від ступеня ожиріння та величини концентрації андрогенів [52]. Навіть худі жінки з СПКЯ проявляють ІР; збільшення індексу маси тіла (ІМТ) посилює ІР [53]. Дівчата-

підлітки з нормальною вагою з СПКЯ мають периферичну ІР, збільшення жиру в печінці та мітохондріальну дисфункцію м'язів порівняно з дівчатами з нормальною вагою [54].

Інсулін є гормоном, головним чином відповідальним за гомеостаз глюкози та ліпогенез. Крім впливу на вуглеводний, жировий і білковий обмін, інсулін функціонує як мітогенний гормон. Дія інсуліну опосередковується рецепторами інсуліну, які знаходяться в багатьох тканинах осі ГГЯ. У стероїдогенних тканинах, таких як яєчник і кора надниркових залоз, інсулін потенціює споріднені трофічні гормони для сприяння стероїдогенезу. Компенсаторна гіперінсулінемія, пов'язана з ІР, провокує надмірну секрецію андрогенів яєчниками/наднирковими залозами та знижує синтез у печінці з кінцевим результатом підвищення концентрації циркулюючого тестостерону. Це призводить до парадоксу сигналізації інсуліну при СПКЯ; печінка, скелетні м'язи та жирова тканина демонструють ІР, тоді як тканини, що виробляють стероїди, та гіпофіз зберігають чутливість до інсуліну [55-57]. Цей парадокс ілюструють відмінності в дії інсуліну на гранульозно-лютеїнові клітини, отримані від жінок з ановуляцією з СПКЯ; стимульоване інсуліном поглинання глюкози порушується, тоді як стимульоване інсуліном виробництво прогестерону зберігається [58].

Центральну роль компенсаторної гіперінсулінемії було встановлено завдяки покращенню клінічних ознак за допомогою препаратів, що сенсibiliзують інсулін, і втрати ваги. Транзиторна ІР та гіперінсулінемія, характерні для раннього статевого дозрівання, можуть викликати фактори, пов'язані з розвитком СПКЯ. Хоча консенсусне визначення метаболічного синдрому у підлітків відсутнє, опубліковані педіатричні критерії базуються на критеріях дорослих і включають комбінацію підвищеної концентрації тригліцеридів, підвищеної концентрації низького холестерину ліпопротеїнів високої щільності, рівня глюкози в крові натще ≥ 110 мг/дл, збільшення окружності талії і гіпертонія за віком [59]. Мета-аналіз припустив, що хоча ІР, ймовірно, є загальним фактором, що пов'язує метаболічні та

репродуктивні особливості СПКЯ, метаболічні та репродуктивні особливості розвиваються через незалежні механізми.

Ожиріння, адипоцити та надлишок поживних речовин. Надмірна вага та ожиріння поширені серед дівчат-підлітків і дорослих жінок із СПКЯ. У відповідь на надлишок поживних речовин адипоцити можуть збільшуватися (гіпертрофія) або утворювати нові адипоцити (гіперплазія). Відповідно до гіпотези розширення жирової тканини, гіпертрофія адипоцитів створює мікрооточення, що характеризується гіпоксією, секрецією прозапальних цитокінів, «переливом» вільних жирних кислот, інвазією макрофагів та ІР [60-62]. ІР зменшує пригнічення ліполізу адипоцитів, що призводить до підвищення рівня вільних жирних кислот і тригліцеридів у сироватці крові, що в кінцевому підсумку призводить до посилення ліпогенезу в печінці *de novo* і гіперліпідемії [63]. Іншим наслідком є збільшення накопичення жиру в скелетних м'язах, печінці та підшлунковій залозі, оскільки здатність жирової тканини зберігати ліпіди перевищена. У печінці ектопічний накопичення жиру позначається як стеатоз печінки, який може перерости в неалкогольну жирову хворобу печінки [64].

Невідповідності між пренатальною та постнатальною масою призвели до висунення гіпотези походження захворювання [65]. Поздовжнє проспективне популяційне дослідження (когортне дослідження Північної Фінляндії) виявило, що дівчата з СПКЯ мали меншу вагу при народженні, відновлювали ожиріння в молодшому віці та мали більш високі значення ІМТ [66]. Ці висновки узгоджуються з концепцією, згідно з якою невідповідність між пренатальною вагою та постнатальним збільшенням маси пов'язана з підвищеним ризиком СПКЯ, позаматкового накопичення жиру та стеатозу печінки [67].

Теорія розвитку СПКЯ припускає, що вплив на плід жіночої статі підвищених концентрацій андрогенів сприяє розвитку СПКЯ. Потенційні механізми включають вплив на стероїдогенез, передачу сигналів інсуліну,

функцію β -клітин підшлункової залози, гіпоталамо-гіпофізарну організацію, нейроендокринні секреторні моделі та епігенетичні модифікації [68-70].

Яєчники плода, новонародженого, препубертатного та/або пубертатного періоду можуть бути генетично схильні до підвищеної секреції андрогенів.

Відмінності в країнах і регіонах свідчать про можливий вплив екологічних або генетичних факторів. Серед факторів навколишнього середовища було показано, що низький соціально-економічний статус у дитинстві пов'язаний із загальною негативною поведінкою, що може призвести до збільшення ваги [71], змін у гормональному середовищі або підвищеної генетичної сприйнятливості до симптомів СПКЯ [72-74]. Низький соціально-економічний статус може також зменшити доступ до медичної допомоги, тим самим призводячи до зниження контролю та лікування стану [75-77]. Іншим потенційним шляхом, що зв'язує соціально-економічний статус із ризиком СПКЯ, може бути зв'язок між низьким соціально-економічним статусом та обмеженням внутрішньоутробного харчування і тенденцією до малого гестаційного віку під час пологів, що деякі дослідники вважають одним із ініціюючих факторів для програмування плода до розвитку ощадливого фенотипу СПКЯ [78] і асоційованих із СПКЯ метаболічних аномалій у зрілому віці.

Мікробіом. Було припущено, що мікробіом кишечника впливає на розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки та пов'язаний із чутливістю до інсуліну [79]. Статеві стероїди змінюють склад кишкового мікробіому. Залишається відповісти на численні питання щодо функціональних зв'язків, якщо такі є, між статевими стероїдами, метаболічною дисрегуляцією та мікробіомом кишечника [80]. Наскільки нам відомо, даних щодо підлітків немає.

Генетика. Дослідження близнюків показують, що спадковість становить ~70% [81]. Кілька ідентифікованих генетичних локусів пояснюють лише помірну частку передбачуваної спадковості. GWAS за участю жінок

китайського та європейського походження виявили принаймні 16 локусів сприйнятливості до СПКЯ. Декілька генетичних варіантів подібні як у китайців, так і в європейцях, що означає, що СПКЯ є давньою хворобою [82]. Нещодавно було виявлено декілька нових локусів [83]. Мета-аналіз показав, що ідентифіковані локуси пов'язані з генами, правдоподібно пов'язаними з метаболічними та репродуктивними характеристиками СПКЯ [84-85].

Регресійний аналіз оцінки нерівноважності зв'язку продемонстрував генетичні кореляції з метаболічними ознаками, тобто інсуліном натщесерце, рівнем ліпідів і СПКЯ.

За винятком локусу *GATA4/NEIL2*, генетична архітектура не відрізнялася незалежно від того, чи використовувалися критерії Національного інституту здоров'я чи Роттердама для діагностики СПКЯ [86]. Гени, залучені до функції осі НПО, тобто *LHCGR*, *FSHR* і *FSHB*, були ідентифіковані в цих GWAS, що свідчить про участь гонадотропінів у патофізіології СПКЯ [87]. Використовуючи сімейний мета-аналіз кількісних ознак, рідкісні варіанти *DENND1A* були пов'язані з метаболічними та репродуктивними ознаками в сім'ях СПКЯ; ці дані узгоджуються з гіпотезою про те, що складні розлади, такі як СПКЯ, пов'язані з генетичними варіаціями в некодуючих ділянках [88]. Епігенетичні модифікації, такі як зміни метилювання та мікроРНК, пропонують інший рівень регуляції, що впливає на фенотип СПКЯ. Повідомлялося про епігенетичні варіанти для жирової тканини та м'язів [89].

1.3 Клінічна картина синдрому полікістозних яєчників у дівчаток-підлітків.

У 1935 році Штейн і Левенталь вперше охарактеризували те, що тепер відомо як СПКЯ, серед серії випадків із семи жінок із поєднанням гірсутизму, ожиріння, аменореї та двостороннього збільшення полікістозних яєчників за результатами хірургічної та патологічної оцінки. З тих пір було запропоновано декілька діагностичних критеріїв, які по-різному включають

комбінацію олігоаменореї, гіперандрогенії та змін у морфології яєчників, як тепер оцінюють за допомогою УЗД органів малого тазу.

У 1990 році Національний інститут здоров'я дитини та людського розвитку завершив першу спробу дати клінічне визначення СПКЯ, в якому СПКЯ визначали за наявністю як клінічних, так і/або біохімічних ознак гіперандрогенії та оліго- або хронічної ановуляції. Повідомлялося, що дані ультразвукового дослідження полікістозу яєчників свідчать про СПКЯ, але не обов'язково є діагностичними, що суперечило провідній практиці у Сполученому Королівстві та більшій частині Європи того часу, згідно з якими полікістоз яєчників на УЗД розглядався як «визначальна ознака СПКЯ» [90]. Ці дебати тривали до 2003 року, коли 27 експертів із СПКЯ зустрілися в Роттердамі, Нідерланди, на конференції, яку спонсорували Європейське товариство репродукції людини (ESHRE) та Американське товариство репродуктивної медицини (ASRM), і підготували спільну консенсусну заяву, загальновідому як «Роттердамські критерії» [5]. Ці критерії розширили фенотипову експресію СПКЯ, щоб включити будь-які дві з трьох ключових характеристик СПКЯ: олігоаменорея, гіперандрогенія та морфологія полікістозу яєчників на УЗД. При цьому поширеність СПКЯ, в деяких дослідженнях, зросла в три рази в порівнянні з діагностикою за критеріями NIH 1990 року [91]. Крім того, використання цих критеріїв дозволило діагностувати СПКЯ без гіперандрогенії, яка раніше розглядалася як первинний дефект за критеріями NIH 1990 року.

Починаючи з Роттердамських критеріїв 2003 року, усі запропоновані критерії включали морфологію яєчників з різним ступенем важливості. У 2006 році Товариство надлишку андрогенів (AES) знову зробило гіперандрогенію центральним у діагностиці СПКЯ, одночасно підтверджуючи актуальність морфології яєчників у діагностиці цього синдрому [92]. Рекомендації AES вимагали наявності гірсутизму та/або біохімічної гіперандрогенії, а також олігоановуляції та/або морфології полікістозних яєчників (PCOM) для діагностики СПКЯ [93]. Таким чином,

«найбільш легкий» фенотип СПКЯ (олігоановуляторні жінки з морфологією полікістозних яєчників і без гіперандрогенемії) був виключений.

Наявність кількох систем класифікації призвело до клінічної плутанини та розглядалося як затримка наукового прогресу в нашому розумінні СПКЯ. Таким чином, у 2012 році НІН провів науково-обґрунтований методологічний семінар з СПКЯ, на якому експерти з СПКЯ знову рекомендували використовувати ширші Роттердамські критерії 2003 року, при цьому конкретно визначаючи субфенотипи в межах цих критеріїв (1) надлишку андрогенів і овуляторної дисфункції, (2) надлишок андрогенів і РСОМ, (3) овуляторна дисфункція і РСОМ, і (4) надлишок андрогенів, овуляторна дисфункція і РСОМ. Роттердамські критерії продовжують залишатися найбільш широко використовуваними та прийнятими критеріями для СПКЯ, і вони знову були одностайно підтримані в Міжнародній науково-обґрунтованій настанові з оцінки та лікування СПКЯ 2018 року [94]. Таким чином, інші розділи будуть зосереджені на визначенні кожного з підкомпонентів Роттердамських критеріїв 2003 року: гіперандрогенія, олігоановуляція та РСОМ.

Рекомендується використовувати модифіковані Роттердамські критерії, за якими СПКЯ можна діагностувати, якщо наявні будь-які два з наступного: (1) клінічна або біохімічна гіперандрогенія, (2) ознаки олігоановуляції, (3) полікістоз - морфологія яєчників на УЗД з виключенням інших відповідних розладів.

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. 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 [95].

Як вказують автори, діагностика СПКЯ у підлітків в умовах сьогодення залежить від доказовості у них овуляторної дисфункції та надлишку андрогенів [96]. 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 [97].

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 [98].

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 пери-менопаузи: < 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) [99-101].

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 (2018 р.), є обов'язковим. 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.

У дослідженні F. Fruzzetti та співавторів (2020) [102], яке стосувалося визначення фенотипів СПКЯ у підлітків та молодих дорослих середземноморських жінок із 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 дорослими жінками, які страждають СПКЯ, показало, що у них значно частіше, ніж у дівчат-підлітків, трапляється «класичний» і значно рідше «ановуляторний» фенотип.

Отже, аналізуючи дані літератури можна констатувати, що сучасні уявлення про СПКЯ вказують на те, що СПКЯ є окремою формою патології з характерною клінічною, біохімічною та сонографічною картиною, зумовлена домінуванням андрогенів та метаболічними розладами. Вважається обов'язковим у діагностиці СПКЯ у підлітковому віці біохімічно підтверджена гіперандрогенемія та хронічна ановуляція, гірсутизм [103-107], з а у м о в и виключення інших коморбідних станів із подібною клінічною картиною. Подальші молекулярно-біологічні дослідження, удосконалення УЗ-діагностики з використанням доплерографії, можливо, допоможуть визначити більш чіткі прогностичні та діагностичні критерії СПКЯ [108-110].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Магістерська кваліфікаційна робота виконана на кафедрі педіатрії та медичної генетики ЗВО Буковинського державного медичного університету МОЗ України (ректор – професор І. Геруш). Обстеження дівчат проводилось на базі ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» (генеральний директор – В.Павлюк). Висловлюю щире подяку адміністрації університету та співробітникам ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» за практичну допомогу і сприяння у виконанні роботи.

Обстеження дітей проводилося із дотриманням основних положень Good Clinical Practice (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.)

2.1 Дизайн та матеріал дослідження

Дослідження проводилось у декілька етапів, що надало змогу вирішити поставлені задачі та досягти мети магістерської кваліфікаційної роботи.

Перший етап – аналіз огляду сучасних літературних джерел та медичної документації з метою вивчення епідеміологічних, етіопатогенетичних даних, особливостей клінічного перебігу СПКЯ в дівчат-підлітків.

Другий етап – формування груп спостереження з урахуванням наявності СПКЯ із вивченням етіологічних предикторів розвитку шляхом проведення відкритого проспективного рандомізованого «випадок-контроль»

дослідження з використанням соціометричного, генеалогічного методів та аналізу клінічно-лабораторних даних.

Для виконання поставлених завдань було проанкетовано 115 дівчат-підлітків із різними скаргами: порушення менструальної функції, дерматопатію, підвищене овоłosіння. У 33 дівчат-підлітків при гормональному обстеженні діагностовано біохімічну гіперандрогенію, у 25 - кістозну зміну структури яєчників при трансабдомінальній 2Д-ехографії внутрішніх статевих органів.

Діагноз СПКЯ виставлявся відповідно до узгоджених критеріїв ASRM/ESHRE [13, 14], в адаптації С. Sultan спеціально для підлітків [15]: оліго- або аменорея, клінічна гіперандрогенія (дерматопатія, гірсутизм), біохімічна гіперандрогенія, полікістоз яєчників за даними УЗД, інсулінорезистентність та (або) гіперінсулінемія (необхідна наявність чотирьох критеріїв із п'яти).

Для подальшого дослідження було сформовану групу дівчат-підлітків із 23 осіб, у яких був підтверджений діагноз СПКЯ та 25 дівчаток відповідного віку без порушення гінекологічного статусу, середній вік дівчаток становив $16,8 \pm 0,13$ років.

Критерії включення в дослідження:

- ✓ вік – від 14 до 18 років включно;
- ✓ наявність біохімічних маркерів гіперандрогенії;
- ✓ наявність порушення менструальної функції;
- ✓ наявність ознак полікістозу яєчників за даними трансабдомінальної 2Д ехографії;
- ✓ відсутність застосування впродовж 6 місяців до обстеження медикаментозних середників;
- ✓ інформована згода підлітків і їх законних представників (якщо вік обстеженої <15 років) на участь у дослідженні.

Критерії не включення в дослідження:

- ✓ наявність хронічних екстрагенітальних захворювань у стадії загострення і субкомпенсації;
- ✓ наявність пухлиноподібних і пухлинних захворювань статевих органів;
- ✓ відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні.

Усіх 23 дівчат-підлітків основної групи і 25 дівчат-підлітків групи порівняння розподілено на три вікових підгрупи (залежно від часу менархе): менархе 10-13 років, 14-16 років і 17-17,5 років, що дозволило виробити адекватне порівняння гормональних і ехографічних показників з віковими нормативами з подальшим проведенням клінічно-анамнестичного та соматичного дослідження.

Третій етап - узагальнення та аналіз отриманих даних із формуванням висновків та практичних рекомендацій.

2.2 Методи дослідження

У відповідності з метою та завданнями дослідження проводилось багатопланове анкетування з уточненням анамнестичних соціальних, побутових, екологічних, спадкових та інших особливостей дівчат-підлітків шляхом оцінки компонентів соціального, біологічного та генеалогічного анамнезів із визначенням індексів благополуччя за Мачуліною Л.Н. (1999).

При анкетуванні визначались паспортні данні, місце та матеріально-побутові умови проживання дітей, склад сім'ї, психологічний клімат в сім'ї. Зверталась увага на спосіб життя дитини та сім'ї в цілому, в т. ч. шкідливі звички батьків (дитини), характер професійної діяльності. Велике значення приділялось вивченню особливостей антенатального та постнатального розвитку дівчаток, наявності у дитини гострих інфекційних та неінфекційних захворювань, характеру харчування та режиму дня. Оцінка компонентів соціального та біологічного анамнезів проводилась у балах (сприятлива ознака – 1 бал, несприятлива – 0 балів) із подальшим розрахунком індексу благополуччя: показник до 0,3 – анамнез вважався сприятливим, від 0,3 до

0,6 – умовно сприятливим, більше 0,7 – несприятливим.

Вивчення генеалогічного анамнезу проводили з використанням клінічно-генеалогічного методу, який складався з двох етапів: складання родоводу з використанням умовних позначень, запропонованих Г. Юстом (1931 р.) та проведення генеалогічного аналізу. Фігури родовідних таблиць розміщували горизонтально в один рядок кожне покоління. Зліва позначали римською цифрою кожне покоління, а окремі особи в поколінні – арабськими, зліва на право і зверху вниз. Старше покоління розташовували зверху родоводу і позначали цифрою I, а саме молодше – внизу родоводу. Братів і сестер розташовували згідно народження: самого старшого зліва. При складанні родоводу не обмежувалися тільки опитуванням, частині родичів призначали повне клінічне або спеціальне генетичне обстеження. Генеалогічне обстеження завершувалося генетичним аналізом його результатів. При аналізі родоводу звертали увагу на ідентичність клінічних проявів і лабораторних даних у родичів (у трьох поколіннях).

Особливу увагу приділяли наявності спадкових та хронічних захворювань у родині (особливо ендокринної та сечо-статевої систем), уроджених вад розвитку в сім'ї.

При огляді дітей оцінювали фізичний та статевий розвиток, зверталася увага на наявність ознак захворювання шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, дихальної, сечовидільної, кістково-м'язової, нервової систем, виявляли стигми дизембріогенезу згідно встановленого порядку, отримані дані заносились у анкети.

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

Оцінку розвитку вторинних статевих ознак проводили за загально-прийнятою методикою [111]. 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.

Ступінь вираженості гірсутизму у пацієток визначали за шкалою Феррімана-Голвея [112]. 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 оволошіння визначали гормональне число (сума балів об волошіння 9 зон тіла (7 по передній і 2 по задній поверхні) та індіферентне число (обволошіння передпліччя і гомілки). Оцінювали визначувану за шкалою Феррімана-Голвея величину гірсутного числа з позицій її приналежності до норми або патології. За наявності «фізіологічного гірсутизму» гірсутне число відповідає 1–7 балам, «межового типу обволошіння» – 8–12, «патологічного гірсутизму» – 13 балам і вище.

Для кожного кількісного параметра використовувалися середні значення, стандартні відхилення середнього, максимальні та мінімальні значення. Для якісних даних визначалися показники частоти (%). Перед проведенням порівняльного аналізу усі кількісні дані у досліджуваних групах були перевірені на відповідність до нормального розподілу за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова. При рівні значимості $p < 0,05$ (95%-й рівень значимості) та при $p < 0,01$ (99%-й рівень значимості) різницю між групами за аналізованими ознаками розцінювали як вірогідні.

Для виділення прогностично значущих факторів нами розроблена

діагностична констеляційна таблиця, яка базується на послідовному аналізі Вальда у модифікації Кульбака з розрахунком діагностичних коефіцієнтів (ДК) і показників їх інформативності (І) та передбачають покрокове додавання ДК.

За умови досягнення порогу зі значенням (+13) вноситься рішення щодо ймовірності виникнення СПКЯ, при досягненні порогу (-13) робиться висновок про відсутність ризику розвитку СПКЯ у дівчат-підлітків. Проміжне значення (при недосягненні діагностичного порогу зі знаком (+) чи (-)) розглядається як невизначене.

Обчислення асоціативних зв'язків проводилось за допомогою непараметричного критерію Пірсона (χ^2), критеріїв відносного ризику (ВР), показника - відношення «шансів» (ВШ).

Усі дані були оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики та кореляційного аналізу за Пірсоном за допомогою пакетів комп'ютерних програм «STATISTICA» for Windows 8.0.0. (SPSS I.N.C.; 1989-1997), «STATISTICA V.6.0» (Stat Soft Inc; 1984-1996).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Соціально-біологічні, клінічно-генеалогічні особливості розвитку та перебігу синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків

Середній індекс маси тіла дівчат (ІМТ) із СПКЯ становив $21,12 \pm 0,56$, що не мало достовірних відмінностей від групи порівняння. У групі дівчат із СПКЯ надлишкова маса тіла виявлена у 15,3%, тоді як серед дівчат-підлітків групи порівняння випадків надлишкової маси тіла або ожиріння не було (рис. 3.1).

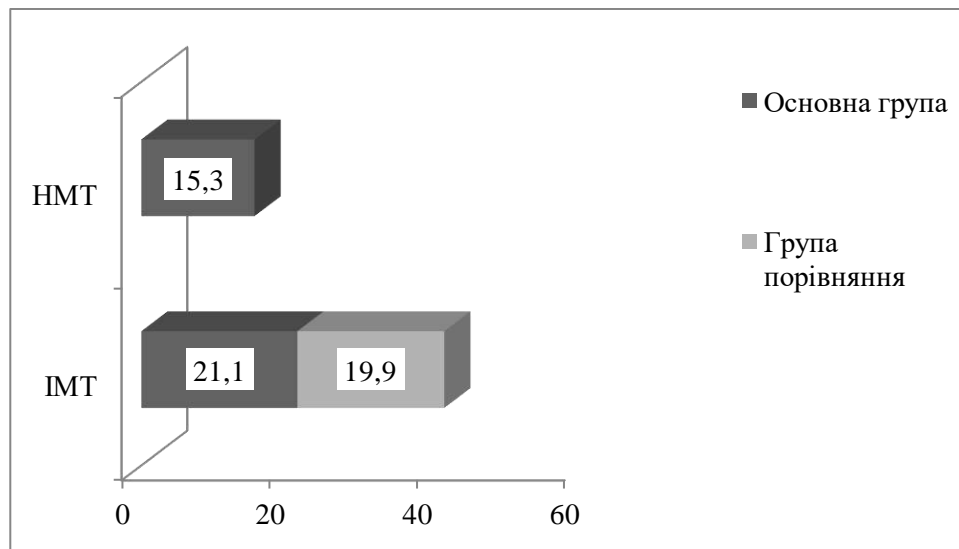


Рис. 3.1 Розподіл обстежених дівчаток за ІМТ.

Достовірних відмінностей за віком дівчата основної групи та групи порівняння не мали ($16,7 \pm 0,11$ роки в основній групі та $16,9 \pm 0,14$ роки у групі порівняння, $p > 0,05$), (рис. 3.2).

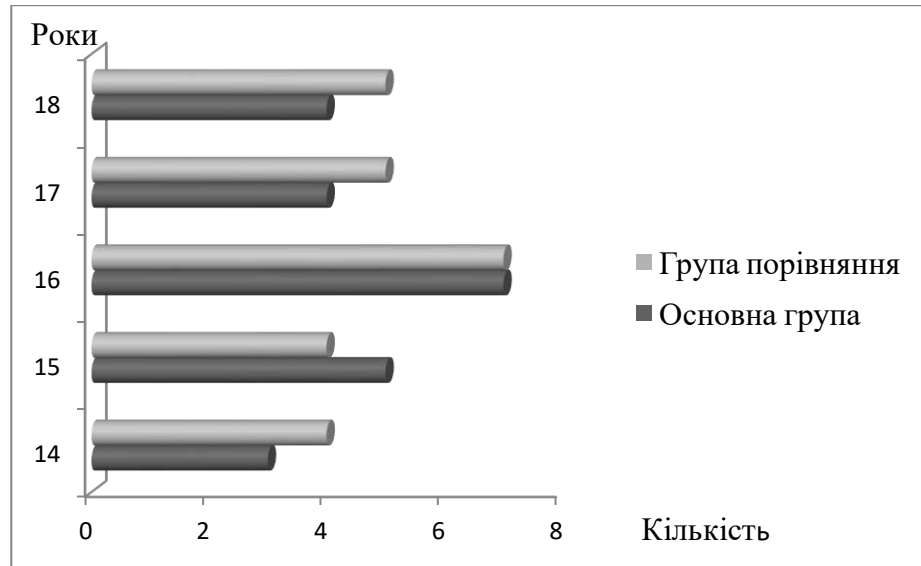


Рис. 3.2 Розподіл обстежених дівчат-підлітків за віком.

Менструальний вік у дівчат основної групи становив $4,3 \pm 0,12$ та у дівчат групи порівняння - $4,2 \pm 0,23$ роки, $p > 0,05$ (рис. 3.3). Аналіз хронології становлення ритму менструацій показав своєчасне менархе у віці від 11,5 до 14,3 ($12,9 \pm 0,1$) років у 17 (73,9 %), у віці з 9,6 до 11,4 років ($10,7 \pm 0,4$) – у 1 (4,3 %) дівчаток, з 14,4 до 16,2 років ($15,5 \pm 0,2$) – у 5 (21,7 %) із 23 дівчаток-підлітків основної групи (рис. 3.3). Становлення ритму менструацій у дівчат групи порівняння показало наступне: 11,5 до 14,3 ($13,3 \pm 0,2$) років у 22 (88%), у віці з 14,4 до 16,2 років - у 3 ($12,0 \pm 0,2$).

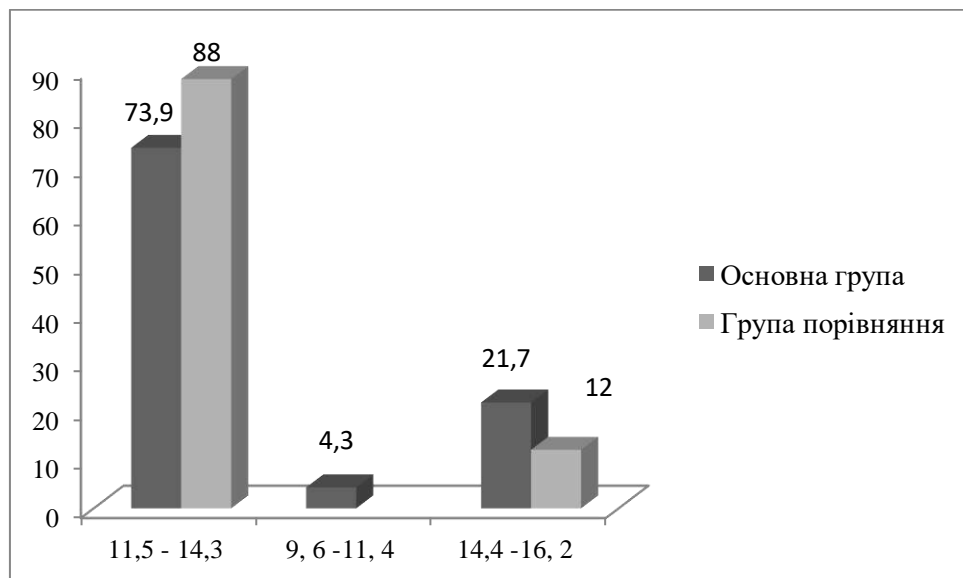


Рис. 3.3 Показник віку менархе в обстежених дітей (%).

Найбільш частими клінічними симптомами СПКЯ у дівчат-підлітків були: гіпоменструальний синдром (86,9 %), дермопатія (82,6 %) та гірсутизм (60,8 %). Нерегулярні місячні траплялися у 47,8% дівчат-підлітків із СПКЯ, «мізерні» місячні – у 30,4 %. На момент обстеження первинна аменорея відзначення у 2 (8,7 %) дівчаток, затримки менструацій до 6 місяців – у 11 (47,8 %), більше на півроку – у 9 (39,1 %). Частота клінічних симптомів у дівчат-підлітків із СПКЯ представлена на рис. 3.4.

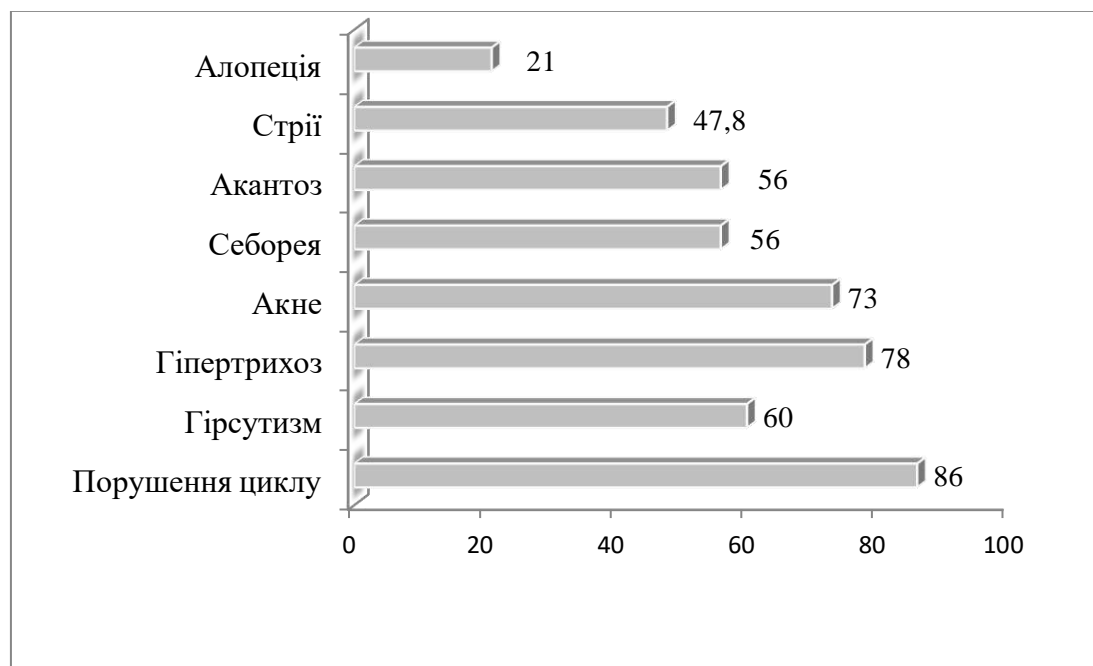


Рис. 3.4 Частота основних симптомів у дівчат із СПКЯ (%).

Алопеція в основному траплялася за жіночим типом у вигляді дифузної моделі (4, 80%), у 1 (20%) дівчини-підлітка визначено алопецію за моделлю фронтального акцентування (рис. 3.5).

У 11 (47,8%) дівчат-підлітків реєструвалися стрії, які розташовувалися в ділянці молочних залоз та верхніх кінцівок.

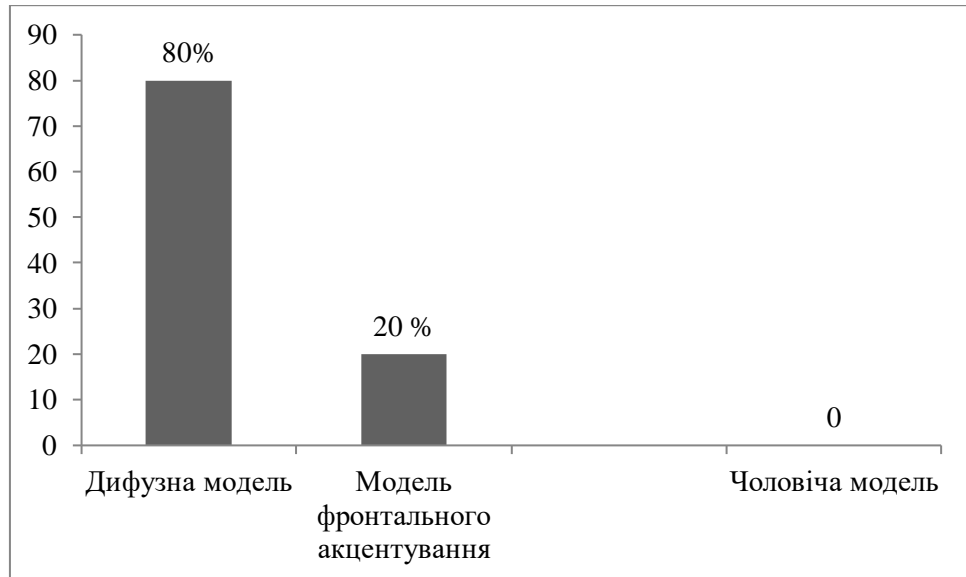


Рис. 3.5 Моделі алопеції у дівчат-підлітків із СПКЯ (%).

Зміни шкірних покривів проявлялися у 13 (56,5%) дівчат-підлітків із СПКЯ у вигляді сальності шкіри, себореї, висипань.

Клінічні ознаки андрогенізації визначали при зовнішньому огляді (рис. 3.6). У загальному у всіх дівчат-підлітків із СПКЯ виявляли вугревий висип.

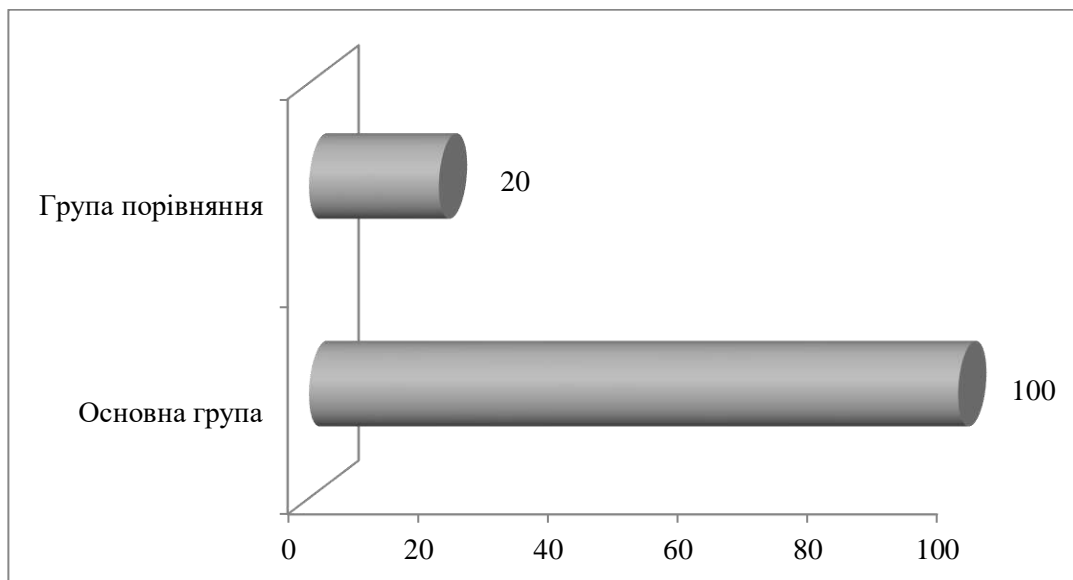


Рис. 3.6 Частота вугревого висипу в обстежених дівчат-підлітків (%).

Вугрі різного ступеня вираженості розташовувалися переважно на обличчі у 17 (73,9%) дівчат-підлітків із СПКЯ, на спині і грудях – у 12

(52,2%) дівчат-підлітків, змішане розташування виявлене у 8 дівчаток (34,7%) (рис. 3.7). У дівчат-підлітків групи порівняння вугревий висип реєструвався в 20 % випадків та розташовувався переважно в ділянці обличчя.

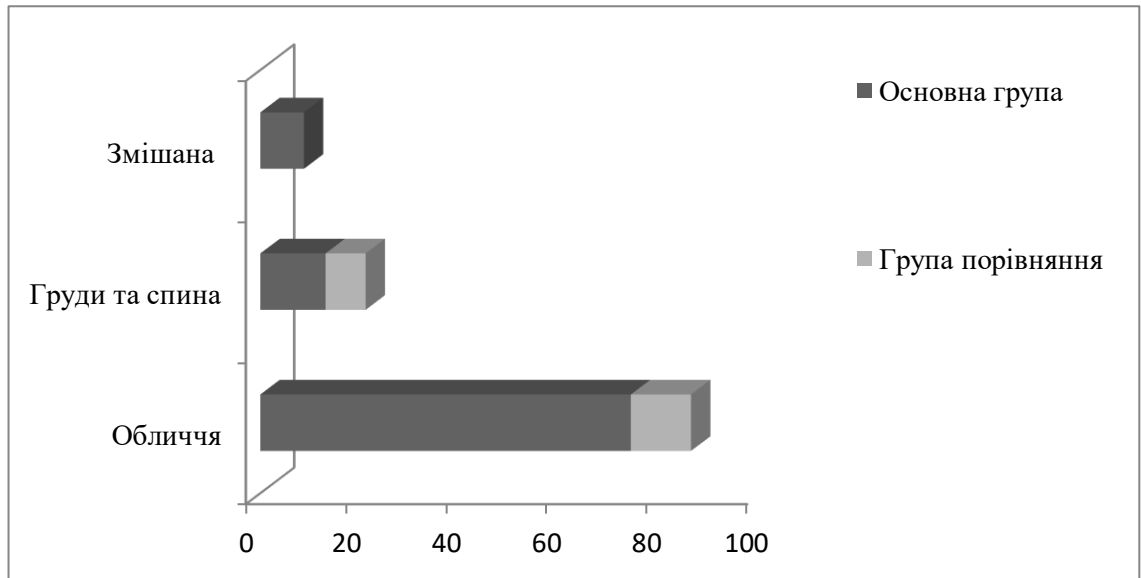


Рис. 3.7. Розташування вугревого висипу у обстежених дітей (%).

Клінічно гірсутизм виявлено у 12 (52,1 %) дівчат-підлітків із СПКЯ, «гірсутне число» коливалось у межах 12–17 ($15,1 \pm 0,3$ бали).

У всіх дівчаток молочні залози мали правильну форму і симетричний розвиток. Стадія розвитку молочних залоз відповідала віковому нормативу. Пальпація молочних залоз в обстежених не виявила патологічних змін, що виключило необхідність виконання УЗД.

Стадії лобкового обволосіння за Таннером у всіх обстежених відповідали віковим нормативам. У 13 (56,5 %) дівчат-підлітків виявлено пахове обволосіння за змішаним типом.

Використання клініко-генеалогічного методу дослідження у дівчат-підлітків із СПКЯ дозволило встановити обтяжену спадковість більше ніж у половини обстежених (73,9 %). Зокрема, у 8 (34,7 %) спадкова обтяженість екстрагенітальною патологією, у 6 (26,1 %) ендокринною

патологією (рис. 3.8.).

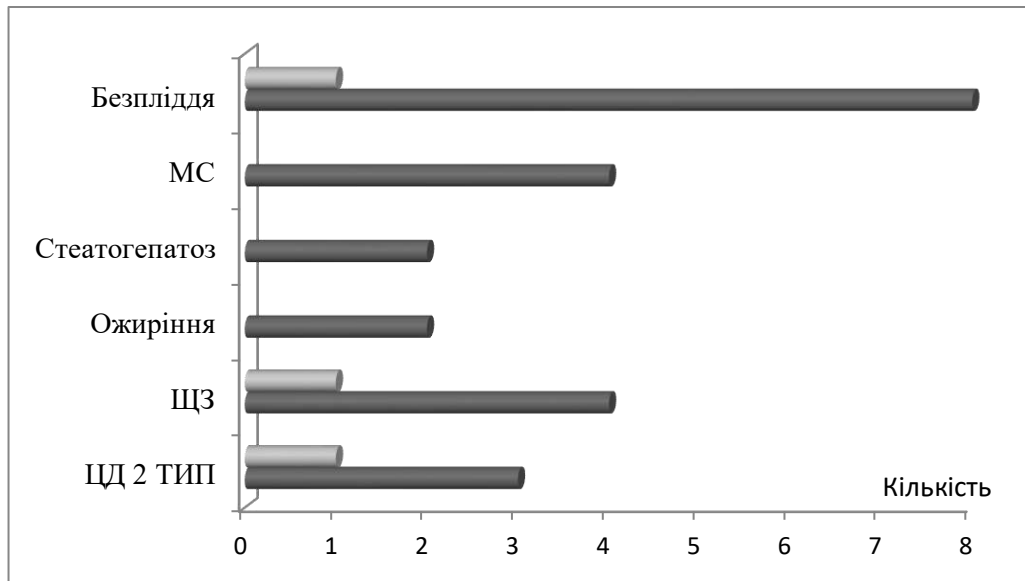


Рис. 3.8 Структура спадкової обтяженості в дівчат-підлітків.

Від першої або другої вагітності народилися переважна більшість обстежених дівчат-підлітків. Вік матерів у середньому на період народження дівчат-підлітків із СПКЯ становив $26,7 \pm 0,4$ роки [18-34], батьків – $26,8 \pm 0,4$ років з коливаннями від [18-44] років.

.У матерів 19 (82,6 %) пацієток вагітність і пологи мали несприятливий перебіг (легкий, середньої важкості, важкий гестоз, прееклампсія, фето-плацентарна недостатність, переривання вагітності).

Передчасних пологів не було. Переважна більшість дівчат народилися у нормальному фізіологічному стані, у 4 (17,4 %) відзначена асфіксія різного ступеня вираженості.

Маса тіла дівчат-підлітків основної групи при народженні коливалась від 2 9 5 0 до 3456 г (у середньому $3345,5 \pm 24,8$ г), довжина – $52,8 \pm 0,6$ см (у групі порівняння – від 2620 до 3235 г, середній показник маси тіла $3130,6 \pm 14,7$ г; довжина тіла $51,2 \pm 0,8$ см).

Досить часто (73,7 %) в анамнезі дітей основної групи мали місце резидуальні явища перинатального пошкодження центральної нервової системи.

Звертав на себе увагу високий показник захворюваності серед дівчат-підлітків основної групи порівняно з дівчатами-підлітками групи порівняння: гострі кишкові інфекції (47,4 % та 24,3 % відповідно), рецидивуючі та повторні респіраторні захворювання більше 4-6 разів на рік (75,6 % та 31,1 % відповідно), що вимагало призначення жарознижуючих засобів та антибактеріальної терапії. Частою знахідкою у хворих дітей були ентеробіоз (31,6 %) і лямбліоз (21,1 %) або сполучені форми глистно-паразитарної інвазії (19,1%).

Хронічні вогнища інфекції діагностовано у 42 (27,6 %) дівчат-підлітків основної групи (у 30 (19,7 %) – карієс, у 7 (4,6 %) – хронічний тонзиліт, у 5 (3,3 %) – аденоїди).

У 73,7 % хворих СПКЯ супроводжувався патологією гепатобіліарної системи (дискінезія жовчовивідних шляхів, деформація жовчного міхура, хронічний холецистохолангіт, холецистит).

У більшості половини (52,0 %) дітей було діагностовано дифузний нетоксичний зоб різного ступеня, у 13,8 % дітей супутніми були також захворювання видільної системи, у 11,2 % - захворювання органів дихання. 9,9 % дітей мали в анамнезі харчові або медикаментозні алергічні реакції.

Враховуючи важливу роль харчування ми провели аналіз і цього анамнестичного фактора. Виявилось, що тільки у невеликої кількості дівчат-підлітків основної групи (15,8 %) мало місце природне вигодовування. У решти дітей штучне вигодовування було з перших місяців життя, при цьому адаптовані молочні суміші отримувала лише невелика кількість дівчат-підлітків (21,9 %).

Серед дівчат-підлітків групи порівняння 56,3 % знаходились на природному вигодовуванні, 27,2 % - на змішаному, 16,5 % - на штучному. Крім того, було виявлено, що переважна більшість дівчат-підлітків основної

групи (82,9 %) харчувались не регулярно, вживали теплу їжу лише 1-2 рази на день (54,6 %).

У структурі харчування вірогідної різниці у вживанні основних груп продуктів між групами дівчат-підлітків, що порівнюються, не виявлено ($p > 0,05$). Так, у харчовому раціоні дівчат-підлітків у ранньому та старшому віці відмічалось зниження вживання овочів, фруктів, молочних продуктів (за виключенням дітей гірської зони), м'яса, риби при постійному надлишку хліба, макаронно-круп'яних виробів та солодоців, в результаті чого поряд із енергетичною та вітамінною недостатністю проявлявся і дефіцит білка, в тому числі тваринного.

Оцінка режиму дня дівчат-підлітків основної групи показала, що його дотримуються лише 22,4 %. На щоденне перебування на свіжому повітрі більше трьох годин вказали 27,6 % хворих дівчат-підлітків, причому в основному це були дівчата-підлітки сільської місцевості. Лише невелика кількість школярів могли відмітити цікаве для них використання вільного від шкільних занять часу (спортивні секції, театр тощо). У більшості дівчат-підлітків вільний час означав перегляд телепередач, комп'ютерні ігри, іноді по декілька годин.

При самооцінці стану свого здоров'я 2/3 дівчат-підлітків основної групи вважали себе хворими, що негативно впливало на їх фізичну та психічну активність, поведінку дома та в школі, успішність в отриманні нових знань.

Шляхом анкетування дітей та їх батьків вивчали вплив медико – соціальних факторів на дитину (психологічний клімат сім'ї, наявність або відсутність в сім'ї шкідливих звичок та девіантної поведінки батьків, матеріально – побутові умови тощо).

У 46,7 % дітей основної групи та 20,4 % дітей групи порівняння відмічалася тривала психотравмуюча ситуація в сім'ї та школі.

При аналізі типової належності сім'ї було встановлено, що 81,6 % дітей основної групи та 92,2 % дітей групи порівняння проживають у повних

родинах, 18,4 % та 7,8 % дітей відповідно - у неповних родинах, причому 36,8 % хворих дівчат-підлітків із малозабезпечених сімей (неможливість повноцінного раціонального харчування, нездоровий психологічний клімат у сім'ї, відсутність оптимальних побутових умов).

Із працюючих батьків хворих дівчат-підлітків 27,0 % матерів та 47,4 % батьків вказали, що їх робота пов'язана з професійними шкідливостями, причому більшість з них мали контакт із хімічними речовинами (під час зачаття та / або вагітності) порівняно з батьками дівчат-підлітків групи порівняння (11,6 % та 24,3 %).

Усім пацієнткам проводилося ультразвукове дослідження органів малого тазу. Основним завданням була оцінка стану яєчників, їх фолікулярного апарату, вимірювалися об'єм, товщина капсули та строми яєчників (табл. 3.1).

Середні значення обсягу яєчників та кількості фолікулів були вищі за норму. Двосторонньо збільшені яєчники, множинні дрібні фолікули, підвищена стромальна ехогенність характерна для полікістозних яєчників.

Таблиця 3.1

Ультразвукові параметри яєчників у дівчат ($M \pm m$)

Показник	Дівчата із СПКЯ (n=23)	Здорові дівчата (n=25)
Об'єм яєчників (см ³)	13,8 ± 3,3*	8,1 ± 1,2
Кількість фолікулів (n)	13,5±3,6*	6,8±4,2
Товщина капсули (мм)	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,3
Товщина строми (мм)	11,1±2,6*	7,9±2,2

Примітка. $p > 0,05$.

Ехографія щитоподібної залози у 10 дівчат підлітків із СПКЯ (43,4 %) виявила збільшення об'єму залози до I ступені та у 34,7 % зниження ехогенності тиреоїдної тканини у поєднанні з неоднорідною структурою.

При цьому у цих дівчат зареєстровано підвищення рівня АТ до ТПО, у середньому, до $70,9 \pm 6,7$ МО/л.

Середні величини вмісту досліджуваних гормонів у сироватці крові у дівчат-підлітків порівняно з віковими нормативами, представлено у таблиці 3.2.

При визначенні рівня ЛГ на 3–5-й день у дівчат-підлітків обох вікових груп відзначено деяке його зниження, проте значення середніх геометричних величин показника, що вивчається, як і при первинному дослідженні, виходили за межі нормативних параметрів ($9,9 \pm 0,8$ і $7,7 \pm 1,1$ МО/л; $12,5 \pm 0,8$ і $7,2 \pm 0,7$ МО/л відповідно у дівчаток 14–16 і 17-18 років, $p < 0,05$).

Таблиця 3.2

Рівні гормонів у сироватці крові дівчат-підлітків

Показник	n=48	
	14-16 років	17-18 років
ЛГ, МО/л	$9,8 \pm 0,7$	$10,5 \pm 0,8$
ФСГ, МО/л	$4,9 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,2$
Е2, пмоль/л	$151,9 \pm 1,9$	$142,3 \pm 12,3$
Тестостерон, нмоль/л	$4,5 \pm 0,6$	$4,6 \pm 0,2$
Кортизол, нмоль/л	$512,3 \pm 28,5$	$510,1 \pm 32,8$
ПЛ, мМО/л	$352,3 \pm 25,9$	$371,1 \pm 27,8$
17-ГОП, нмоль/л	$3,9 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,2$
ДГЕА-С, нмоль/л	$5,1 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,2$

Примітка. ФСГ – фолікулостимулюючий гормон, ЛГ – лютеїнізуючий гормон, ПЛ – пролактин, Е2 – естрадіол, ДГЕА-С – дегідроепіандростерон-сульфат, 17-ГОП - 17-гідроксипрогестерон.

Гормональна характеристика дівчат-підлітків із СПКЯ представлена в таблиці 3.3.

Значення сироваткового ЛГ та тестостерону значно перевищувало референсні показники у 19 (82,6 %) дівчат-підлітків із СПКЯ, решта гормональних показників в основному знаходився в межах нормативних вікових значень.

Таблиця 3.3

Рівні гормонів в сироватці крові та показники ліпидограми у обстежених дівчат-підлітків із СПКЯ

Показник	Дівчата-підлітки із СПКЯ	
	14-16 років (n=6)	17-18 років (n=17)
ЛГ, МО/л	16,3±1,7	17,9±1,1
ФСГ, МО/л	3,4±0,5	4,1±0,7
Е2, пмоль/л	211,3±11,7	201,2±17,3
Тестостерон, нмоль/л	2,7±0,3	2,8±0,8
Кортизол, нмоль/л	532,3±21,2	529,1±28,7
Прл, мМО/л	351,4±12,9	366,3±17,1
ДГЕА-С, нмоль/л	5,0±0,1	6,1±0,9
ТТГ, мМО/л	2,7±0,3	2,2±0,2
вТ4	15,6±1,3	17,7±1,1
АТ-ТПО, МО/л	60,9±3,7	80,9±8,7
ЛПВЩ, ммоль/л	1,4±0,09	1,3±0,07
Холестерин, ммоль/л	4,6±0,49	4,1±0,56

Примітка. ФСГ – фолікулостимулюючий гормон, ЛГ – лютеїнізуючий гормон, ТТГ – тиреотропний гормон, вТ4 – вільний тироксин, Прл – пролактин, Е2 – естрадіол, ДГЕА-С – дегідроепіандростерон-сульфат, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності.

Гомеостатична модель оцінки резистентності до інсуліну вказує на ризик розвитку інсулінорезистентності в 5 (21,7 %) обстежених дівчат-підлітків із СПКЯ (НОМА-IR= 2,93±0,7). Варто зауважити, що у цих дівчат підлітків відзначалася надлишкова маса тіла.

У всіх дівчат-підлітків із СПКЯ рівень ЛПВЩ був нижчий у порівнянні з таким у дівчат-підлітків групи порівняння (табл. 3.4). У дівчат-підлітків із СПКЯ та надлишковою масою тіла вміст ЛПВЩ був нижчий за 1,03 ммоль/л.

Таблиця 3.4

Показники ліпідограми дівчат-підлітків із СПКЯ

Показник	Дівчата-підлітки із СПКЯ	Дівчата-підлітки із СПКЯ та надлишковою масою тіла	Дівчата-підлітки групи порівняння
ЗХС	4,48 [3,25;5,54]*	5,24 [4,81;5,63]*	3,56 [2,99;4,63]
ХС-ЛПНЩ	3,18 [3,12;3,37]	3,38 [3,25;3,86]*	3,05 [2,87;3,21]
ХС ЛПВЩ	1,14 [1,12;1,17]	0,98 [0,87;1,09]*	1,22 [1,19;1,24]
ТГ	1,88 [1,75;1,97]*	2,17 [2,11; 2,21]*	1,08 [1,07;1,09]

Примітка. *- p<0,05

За основними критеріями СПКЯ виділено чотири фенотипи даного синдрому (рис. 3.9).

Домінуючим фенотипом при СПКЯ у дівчат-підлітків виявився тип А.

Не встановлено відмінностей між різними фенотипами СПКЯ у дівчат-підлітків за більшістю клінічних і гормональних показників, однак при не андрогенному фенотипі рівень тестостерону був у нормі, а при ановуляторному фенотипі рівень пролактину наближалися до середньої норми.

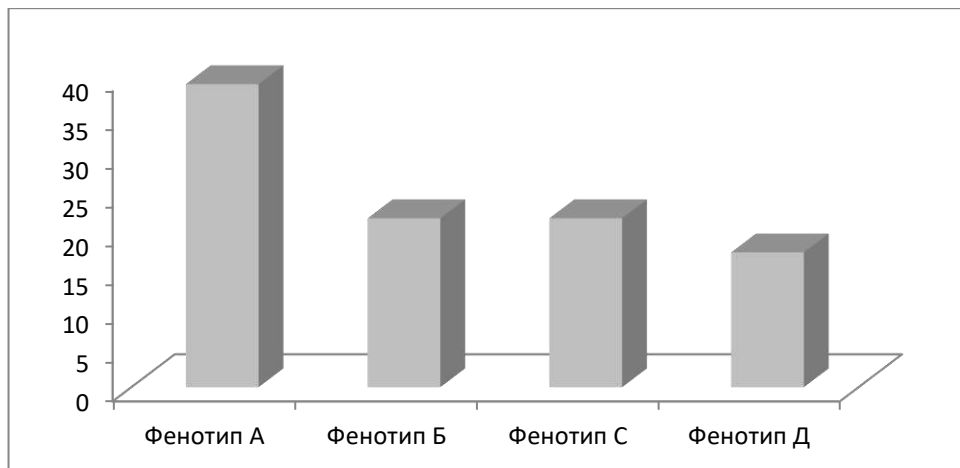


Рис. 3.9 Розподіл дівчат-підлітків із СПКЯ за фенотипом (%).

Хвороби органів травлення мали місце у 14,6 % дівчат-підлітків без суттєвої різниці в групах дослідження. Хвороби нервової системи та органів чуття, системи кровообігу майже у 2 рази частіше траплялися в дівчат-підлітків із СПКЯ (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Структура захворюваності обстежених дівчат-підлітків (%)

Класи, групи хвороб, нозологічні форми	Група порівняння	Основна група
Хвороби органів дихання	28,9	37,1*
Хвороби системи кровообігу	8,5	4,2*
Хвороби органів травлення	15,8	14,6
Гострі інфекційні захворювання у т. ч. ГРВІ	34,7	42,5*
Захворювання сечостатевої системи	2,5	3,2
Хвороби нервової системи і органів чуття	37,5	21,2*
Хвороби крові та кровотворних органів	2,0	2,5
Порушення обміну речовин	5,6	4,0
Хвороби кістково-м'язової системи	14,8	17,3

Примітка. *- $p < 0,05$.

У 18,0 % дітей спостерігались хвороби кістково-м'язової системи (кіфоз, сколіоз, плоскостопість тощо).

Порушення постави частіше спостерігалось після 16 - річного віку. У 67,3 % дітей відзначено карієс, причому у 20,6% не лікований.

Преморбідний стан обстежених дівчат-підлітків наведений у таблиці 3.5, вказує на частіші алергічні реакції, інфекційні захворювання, хвороби органів дихання, сечовидільної системи у дівчат-підлітків із СПКЯ.

Таблиця 3.6

Преморбідний фон дівчат-підлітків

Нозології	Дівчата-підлітки (n=48)	
	з СПКЯ (%) n=23	без СПКЯ (%) n=25
Дитячі інфекції:		
Вітряна віспа	52,1	16,0
Краснуха	17,4	8,0
Епідпаротит	17,4	4,0
Кір	4,3	-
Кашлюк	4,3	4,0
Часті гострі респіраторні інфекції	4,3	-
Хронічні тонзилофарингіти	86,9	56,0
Пієлонефрити, цистити	39,1	8,0
Вегето-судинна дисфункція	8,6	-
Алергічні реакції	52,1	32,0
	39,1	4,0

У структурі ендокринної патології переважав зоб I та II ступенів, аутоімунний тиреоїдит, гіпоталамічний синдром (табл. 3.7).

Найбільш поширена патологія щитоподібної залози траплялася у дівчат-підлітків із СПКЯ, серед якої на першому місці знаходився дифузний

еутиреоїдний зоб різного ступеня, у тому числі і вузловий зоб, на другому місці – гіпоталамічний синдром, на третьому місці – аутоімунний тиреоїдит.

У дівчат-підлітків із СПКЯ дещо частіше реєструвався цуровий діабет, дифузний токсичний зоб та пубертатна гінекомастія. Нецукровий діабет траплявся однаково рідко в обох групах обстежених.

Таблиця 3.7

Частота хвороб ендокринної системи серед групи обстежуваних дівчат-підлітків (%)

Класи, групи хвороб, нозологічні форми	Група порівняння	Основна група
Зоб I ступеня	31,2	56,6*
Зоб II ступеня	4,0	11,0*
Вузловий зоб	0,2	1,1*
Аутоімунний тиреоїдит	2,7	4,9*
Дифузний токсичний зоб	1,2	1,9
Цукровий діабет	0,9	1,2
Нецукровий діабет	0,2	0,1
Ожиріння	1,9	1,8
Пубертатна гінекомастія	3,9	4,1
Гіпоталамічний синдром	7,9	6,5

Примітка. *- вірогідно щодо показників у дівчат без СПКЯ, ($p < 0,05$)

Отже, при детальному вивченні анамнезу дівчат-підлітків із СПКЯ (основна група), звернуло на себе увагу наявність в сім'ях жіночого чинника безпліддя. Вік менархе в матерів дівчат варіював від 14,8 до 15,6 року, у матерів дівчат групи контролю – від 11,5 до 12,7 року,

середній вік менархе становив $15,2 \pm 0,5$ і $12,2 \pm 0,6$ року, у групах відповідно ($p < 0,001$).

Відзначено, що дівчата-підлітки з СПКЯ мали вірогідно вищу масу тіла ($p < 0,05$) і більшу довжину тіла ($p < 0,05$) при народженні, ніж однолітки групи порівняння. Патологія періоду новонародженості і першого року життя, що вимагає госпіталізації і тривалого лікування відмічена у 5,0% дівчат-підлітків із СПКЯ.

У структурі провідних причин розвитку СПКЯ у пубертатному періоді є супутні соматичні дизгормональні та дизметаболичні порушення складають 42,9%, а у 57,1% – наявність генітальної патології та обтяжена спадковість захворювань репродуктивної системи.

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%).

3.2 Прогностична оцінка ризику розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків

Все актуальнішими у медичній практиці стають питання прогнозування захворювань, оскільки на основі отриманих результатів прогнозу в лікаря з'являється можливість більш раціонально підібрати комплекс лікувально-профілактичних заходів.

За даними світової літератури з кожним роком спостерігається зростання частоти синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) серед дівчат, що пов'язано з багатьма факторами, які можна об'єднати в дві групи: внутрішні (ендогенні), які власне зумовлюють схильність до розвитку СПКЯ, та зовнішні (екзогенні), що ініціюють початок захворювання або сприяють

подальшому його розвитку. Сукупність впливу даних факторів на дівчинку в препубертатний та пубертатний періоди визначають подальшу дітородну, фертильну, метаболічну та інші функції.

У доступній нам літературі є лише поодинокі інформації щодо деяких прогностичних ознак та їх значення у виникненні СПКЯ в дівчат-підлітків попри зростання частоти СПКЯ з кожним роком.

Детальне вивчення чинників, на тлі яких відбувалося формування організму обстежених нами дівчат-підлітків із СПКЯ, хоча і виявило деякі відмінності між порівнюваними групами, проте, на перший погляд, істотно не вплинуло на формування СПКЯ у підлітків.

Однак оцінка діагностичної цінності анамнестичних та клінічно-лабораторних показників результатів комплексного обстеження дівчат із СПКЯ надала можливість розглядати численні з показників як вірогідні, проте з невираженою значущістю, оскільки жоден із тестів не дає можливості 100 % самостійного використання для підтвердження або спростування ризику розвитку СПКЯ. Це потребує комплексного підходу до оцінки внеску кожного фактору в розвиток патології, що дозволить точніше визначити його діагностичну значущість.

На основі проведених досліджень нами запропонована діагностична констеляційна таблиця (табл. 3.8), аналіз якої показав, що при додаванні усіх показників зі знаком (+) загальна сума ДК становила 78,7 сума ДК зі знаком (-) сягала 40,1. При цьому загальна сума анамнестичних ДК зі знаком (+) становить 45,3 (57,6 % від загальної суми балів зі знаком (+)), тоді як зі знаком (-) – 34,6 (86,3 % від загальної суми балів зі знаком (-)).

Загальна сума ДК зі знаком (+) клінічно-лабораторних та генетичних ознак становила 33,4 (42,4 % від загальної суми балів зі знаком (+)), натомість сума ДК зі знаком (-) дорівнювала 5,5 (13,7 % від суми балів зі знаком (-)).

Аналіз отриманих даних показав, що кожен із зазначених показників таблиці (анамнестичний, клінічно-лабораторний та генетичний) володіють достатньою чутливістю та специфічністю. Це зазначає можливість

досягнення діагностичного порогу та дозволяє репрезентувати їх не лише разом, а й поодинці, тим самим забезпечуючи спроможність аналізувати ризик виникнення СПКЯ у дівчинки-підлітка на різних рівнях надання медичної допомоги.

Таблиця 3.8

Діагностична констеляційна таблиця виникнення синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків

ОЗНАКА	ДЖ	I
1	2	3
Сприятливий соціальний анамнез	-7,5	109,1
Умовно-сприятливий соціальний анамнез	1,3	14,5
Несприятливий соціальний анамнез	4,0	14,9
Сприятливий біологічний анамнез	-6,3	107,1
Умовно-сприятливий біологічний анамнез	1,8	25,7
Несприятливий біологічний анамнез	3,2	3,5
Сімейна обтяженість щодо ендокринологічних захворювань		
- (+)	4,4	18,3
- (-)	-7,1	92,3
Сімейна обтяженість по СПКЯ		
- (+)	4,1	55,7
- (-)	-3,3	58,6
Сімейна обтяженість щодо ендокринологічних захворювань		
- за родоводом батька	1,2	13,4
- за родоводом матері	3,0	5,5
- за обома родами	4,6	56,0

Продовження табл. 3.8

Сімейна обтяженість по СПКЯ		
- за родоводом батька	-1,0	27,4
- за родоводом матері	3,5	1,7
- за обома родами	4,8	58,1
Обтяжена спадковість по захворюваннях репродуктивної системи матері	3,2	44,8
Сприятливий генеалогічний анамнез	-7,1	92,3
Умовно-сприятливий генеалогічний анамнез	0,1	0,1
Несприятливий генеалогічний анамнез	3,3	29,0
Генеалогічний індекс		
- середній	-2,3	17,8
- високий	2,8	40,0
Вік менархе < 11 років	2,1	0,3
Вік менархе > 11 років	0,1	0,1
Хронічні запальні та перенесені інфекційні захворювання сечостатевої системи	2,6	44,7
Оперативні втручання на яєчниках	2,8	59,9
Наявність аутоімунних захворювань	3,9	87,5
Маса тіла при народженні	2,1	23,6
Збільшення індексу маси тіла	2,9	41,4
Індекс маси тіла в межах вікової норми	-2,3	22,4
Підвищений індекс НОМА	2,3	18,6
Підвищений вміст ТТГ	2,1	11,2
Нормальні показники тиреограми	-3,2	45,6
Гормональна дисфункція яєчників	3,8	68,3
Гіперпродукція інсуліну	5,2	85,5
Стрес	2,1	14,6
Шкідливі звички	1,4	22,9

На основі оцінки діагностичної та інформативної значущості даних констеляційної таблиці нами виділено найбільш вагомі несприятливі соціально-побутові, біологічні, генеалогічні та клінічно-лабораторні ознаки та розраховано частку кожної з них у виникненні СПКЯ в дівчат-підлітків на основі клінічно-епідеміологічного аналізу з подальшим визначенням ризику розвитку СПКЯ в дівчат. Силу асоціацій оцінювали за показниками етіологічної (ЕФ) або превентивної (ПФ) фракції (табл.3.9).

Таблиця 3.9

Етіологічна та превентивна фракції факторів, що впливають на розвиток СПКЯ в дівчат-підлітків

Ознака	ЕФ	ПФ	p
Стать	0,53		<0,05
Сприятливий соціальний анамнез		0,12	>0,05
Умовно-сприятливий соціальний анамнез		0,32	>0,05
Несприятливий соціальний анамнез		0,48	<0,05
Сприятливий біологічний анамнез	0,12		>0,05
Умовно-сприятливий біологічний анамнез	0,13		>0,05
Несприятливий біологічний анамнез	0,52		<0,05
Сімейна обтяженість по ендокринологічних захворюваннях			
- (+)	0,53		<0,05
- (-)	0,11		>0,05
Сімейна обтяженість по СПКЯ			
- (+)	0,64		<0,05
- (-)	0,14		>0,05

Продовження табл. 3.9

Сімейна обтяженість по ендокринологічних захворюваннях			
- за родоводом батька	0,22		>0,05
- за родоводом матері	0,29		>0,05
- за обома родами	0,42		<0,05
Сімейна обтяженість по СПКЯ			
- за родоводом батька	0,28		>0,05
- за родоводом матері	0,46		<0,05
- за обома родами	0,53		<0,05
Обтяжена спадковість по захворюваннях репродуктивної системи матері	0,45		<0,05
Сприятливий генеалогічний анамнез	0,11		>0,05
Умовно-сприятливий генеалогічний анамнез	0,23		>0,05
Несприятливий генеалогічний анамнез	0,65		<0,05
Генеалогічний індекс			
- середній	0,31		>0,05
- високий	0,59		<0,05
Вік менархе < 11 років	0,46		<0,05
Вік менархе > 11 років	0,22		>0,05
Обтяжена спадковість по захворюваннях репродуктивної системи матері	0,44		<0,05
Хронічні запальні та перенесені інфекційні захворювання сечостатевої системи		0,41	<0,05
Оперативні втручання на яєчниках		0,42	<0,05
Наявність аутоімунних захворювань		0,40	<0,05
Маса тіла при народженні		0,39	<0,05
Збільшення індексу маси тіла		0,46	<0,05
Продовження табл. 3.9			

Індекс маси тіла в межах вікової норми		0,11	>0,05
Підвищений індекс НОМА		0,51	<0,05
Підвищений вміст ТТГ		0,50	<0,05
Нормальні показники тиреограми		0,11	>0,05
Гормональна дисфункція яєчників		0,65	<0,05
Гіперпродукція інсуліну		0,47	<0,05
Стрес		0,38	<0,05
Шкідливі звички		0,34	<0,05

Багатофакторний аналіз ризику розвитку СПКЯ в дівчат підліткового віку наведений у таблиці 3.10, результати якого можна відобразити у вигляді математичної моделі ризику розвитку патології:

$$\text{ризик розвитку СПКЯ} = 0,26\Phi_1 + 0,24\Phi_2.$$

Встановлено, що перший фактор (68,4 %, інформації) зумовлений немодифікаційними предикторами: обтяжена спадковість по ендокринологічній патології та СПКЯ, особливо за двома родоводами, несприятливий біологічний та генеалогічний анамнез, високий генеалогічний індекс, вік менархе до 11 років, обтяжена спадковість по захворюваннях репродуктивної системи матері; другий фактор (42,5 % інформації) визначався модифікаційними предикторами: несприятливий соціальний анамнез, хронічні запальні та перенесені інфекційні захворювання сечостатевої системи, високий інфекційний індекс, оперативні втручання на яєчниках, автоімунні захворювання, стрес, підвищений вміст ТТГ, гормональна дисфункція яєчників, гіперпродукція інсуліну, підвищений індекс НОМА, збільшення індексу маси тіла, шкідливі звички.

Табл. 3.10

Багатофакторний аналіз предикторів ризику розвитку СПКЯ в дівчат-підлітків

Ознаки	Фактор 1	p ₁	Фактор 2	p ₂
Сприятливий соціальний анамнез	-0,025584	0,141	0,217634	0,212
Умовно-сприятливий соціальний анамнез	-0,242123	0,112	0,253546	0,142
Несприятливий соціальний анамнез	-0,285638	0,119	0,642545	0,042
Сприятливий біологічний анамнез	0,123414	0,111	-0,236435	0,276
Умовно-сприятливий біологічний анамнез	0,324367	0,213	-0,242235	0,211
Несприятливий біологічний анамнез	0,678546	0,031	-0,243517	0,234
Сімейна обтяженість по ендокринологічних захворюваннях				
- (+)	0,674538	0,03	-0,128343	0,263
- (-)	0,235478	0,123	0,214538	0,142
Сімейна обтяженість по СПКЯ				
- (+)	0,564831	0,04	0,231822	0,071
- (-)	0,034256	0,218	0,034378	0,213
Сімейна обтяженість по ендокринологічних захворюваннях				
- за родоводом батька	0,313456	0,063	-0,192234	0,421
- за родоводом матері	0,692234	0,041	-0,231564	0,322
- за обома родами	0,692234	0,032	-0,286543	0,213
Продовження табл. 3.10				
Сімейна обтяженість по СПКЯ				

- за родоводом батька	0,213253	0,213	-0,112314	0,342
- за родоводом матері	0,547845	0,031	-0,111651	0,351
- за обома родами	0,693526	0,022	-0,227845	0,213
Обтяжена спадковість по захворюваннях репродуктивної системи матері	0,663251	0,022	-0,231425	0,342
Сприятливий генеалогічний анамнез	-0,254633	0,321	-0,321231	0,221
Умовно-сприятливий генеалогічний анамнез	-0,321717	0,301	-0,221388	0,324
Несприятливий генеалогічний анамнез	0,635214	0,022	0,254317	0,241
Генеалогічний індекс				
- середній	0,412317	0,043	0,231635	0,251
- високий	0,663521	0,033	0,241536	0,266
Вік менархе < 11 років	0,625341	0,028	0,11736	0,314
Вік менархе > 11 років	-0,211341	0,421	0,123163	0,513
Хронічні запальні та перенесені інфекційні захворювання сечостатевої системи	0,231425	0,312	0,483712	0,042
Оперативні втручання на яєчниках	-0,213171	0,352	0,473261	0,044
Наявність аутоімунних захворювань	0,211726	0,365	0,453215	0,048
Маса тіла при народженні	0,132845	0,436	0,432716	0,049
Збільшення індексу маси тіла	0,123426	0,475	0,443527	0,048
Індекс маси тіла в межах вікової норми	0,123456	0,477	0,132456	0,471
Продовження табл. 3.10				
Підвищений індекс НОМА	0,132647	0,462	0,48739	0,039

Підвищений вміст ТТГ	0,153726	0,436	0,473961	0,041
Нормальні показники тиреограми	0,113645	0,513	0,112538	0,517
Гормональна дисфункція яєчників	0,163726	0,432	0,521438	0,034
Гіперпродукція інсуліну	0,173645	0,389	0,554327	0,031
Стрес	0,184736	0,372	0,486371	0,038
Шкідливі звички	0,194738	0,315	0,465382	0,039

Використання результатів багатофакторного аналізу ризику розвитку захворювання як математичної моделі СПКЯ у дівчат підліткового віку та показників епідеміологічних ризиків дозволить більш точно сформулювати групи ризику, встановивши найбільш значимі фактори формування захворювання в конкретної особи та розробити заходи індивідуальної первинної профілактики (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Прогностична оцінка статистично значущих предикторів ризику розвитку СПКЯ в дівчат-підлітків

Ознаки	ВР, 95 % ДІ	ВШ, 95 % ДІ	df=1; χ^2 / p
<i>Немодифікаційні пре диктори</i>			
Несприятливий біологічний анамнез	2,47 [1,10-5,88]	2,98 [1,09-6,12]	8,96/0,0151
Сімейна обтяженість по ендокринологічних захворюваннях	1,75 [1,42-2,17]	2,49 [0,21-7,97]	9,23/0,0121
Сімейна обтяженість по ендокринологічних захворюваннях за обома родоводами	2,38 [0,17-6,36]	4,39 [2,52-7,64]	28,96/0,0001
Продовження табл. 3.11			

Сімейна обтяженість по СПКЯ	3,18 [0,44-7,18]	4,94 [2,27-10,76]	12,09/0,0022
Сімейна обтяженість по СПКЯ за родоводом матері	3,67 [1,02-10,07]	6,09 [1,59-14,22]	14,37/0,0011
Сімейна обтяженість по СПКЯ за обома родами	3,15 [0,34-7,28]	6,48 [3,51-11,72]	40,54/0,0001
Обтяжена спадковість по захворюваннях репродуктивної системи матері	1,93 [1,57-2,37]	6,47 [3,53-11,84]	40,63/0,0001
Високий генеалогічний індекс	2,48 [0,92-6,54]	3,12 [1,22-11,36]	6,57/0,0118
Несприятливий генеалогічний анамнез	1,84 [0,11-5,48]	3,62 [0,42-6,18]	5,82/0,0219
Вік менархе < 11 років	2,31 [0,13-5,28]	3,21 [0,15-10,28]	8,93/0,0163
<i>Модифікаційні предиктори</i>			
Несприятливий соціальний анамнез	2,32 [0,40-6,23]	2,78 [0,52-6,74]	4,36/0,0387
Хронічні запальні та перенесені інфекційні захворювання сечостатевої системи	2,18 [0,08-5,15]	3,18 [1,01-10,23]	8,21/0,0192
Оперативні втручання на яєчниках	2,31 [0,13-5,28]	3,21 [0,15-10,12]	8,93/0,0163
Продовження табл. 3.11			
Наявність			

автоімунних захворювань	1,88 [0,27-6,54]	3,05 [0,32-8,47]	4,53/0,0351
Збільшення індексу маси тіла	2,37 [0,18-6,39]	2,50 [0,20-7,97]	9,25/0,0121
Підвищений індекс НОМА	2,58 [0,11-6,48]	4,23 [0,18-11,32]	11,86/0,0016
Підвищений вміст ТТГ	2,46 [1,12-5,84]	3,12[1,08-6,14]	8,97/0,0151
Гормональна дисфункція яєчників	2,37 [0,31-7,22]	4,96 [1,34-13,54]	4,87/0,0225
Гіперпродукція інсуліну	1,73 [1,40-2,19]	4,32 [2,42-7,68]	28,98/0,0001
Стрес	2,56 [0,12-6,47]	4,21 [0,17-11,52]	11,87/0,0016
Шкідливі звички	1,28 [1,05-1,56]	1,91 [1,12-3,24]	5,82/0,0334

Так, за наявності немодифікаційних предикторів ризик розвитку СПКЯ у дівчат-підлітків зростає у 4,38 ([0,12-13,92], $\chi^2=9,76$, $p<0,05$) рази, модифікаційних факторів – у 3,57 ([1,18-12,62], $\chi^2=9,58$, $p<0,05$) рази, комбінованого впливу факторів – у 3,87 ([1,36-11,47], $\chi^2=7,22$, $p<0,05$) рази.

Отже, мультифакторність СПКЯ у дівчат-підлітків зумовлює існування клінічної гетерогенності, що проявляється різноманітним клінічно-лабораторним проявом, розвитком ускладнень.

Таким чином, визначення провідних прогностичних факторів, що впливають на розвиток СПКЯ у дівчат-підлітків, сприяє проведенню превентивної роботи практичним лікарем щодо попередження розвитку ускладнень захворювання та дозволяє спрогнозувати характер його перебігу в дівчат із групи ризику.

Публікації до розділу 3:

1. The results of ultrasound examination of the thyroid gland in children with hypothyroidism / Snizhana Sokolnyk, **Iryna Sokolnyk**, Dmytro Nechytskyi, Dmytro Kolesnik et al | // Journal of Education, Health and Sport. Vol. 11 No. 9 (2021): 852 - 861
2. Indicators of cognitive activity of children with laboratory hypothyroidism Snizhana Sokolnyk, Dmytro Kolesnik, Dmytro Nechytskyi, **Iryna Sokolnyk** et al | // Journal of Education, Health and Sport. Vol. 11 No. 10 (2021): 301 – 310.
3. **Iryna Sokolnyk**. Risk factors for the formation of reproductive potential disorders in teenage girls. *ICHAMS, 2023 Abstract Book*, p.80 (Dublin, Ireland) – усна доповідь і публікація тез
<https://static1.squarespace.com/static/5b2ead4970e80292bad1b812/t/63e4f39b3c9f4a4e1cd7c921/1675948967210/AB+Final.pdf>
4. **Sokolnyk Iryna**. Predictors of the risk of development of polycystic ovary syndrome in adolescents. *ISCOMS Abstract Book*, p.220 (Нідерланди) – усна доповідь і публікація тез <https://iscoms.com/wp-content/uploads/2023/09/Book-of-Abstracts-ISCOMS-2023-1.pdf>
5. **Сокольник І.С.** Особливості клінічного перебігу синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків. Матеріали ІХ науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «ПРОБЛЕМИ СЬОГОДЕННЯ В ПЕДІАТРІЇ», Харків, 29 лютого 2024: С. 47. (усна доповідь і публікація тез).
6. **Сокольник І.С.** Прогностична оцінка ризику розвитку синдрому полікістозних яєчників в дівчаток із ендокринною патологією. *VIMCO 2024, Abstract Book*, p.161 (Україна) – публікація тез.
<https://drive.google.com/file/d/1iTjrB2jbEhUHnTulAmJlaOiVmKlqkwJN/view>

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — гетерогенний стан, який пов'язаний із ендокринним репродуктивним розладом у дівчат-підлітків та жінок репродуктивного віку.

Проведене нами проспективне дослідження з вивченням анамнестичних, клініко-гегнеалогічних та прогностичних факторів розвитку СПКЯ у дівчат-підлітків встановило, що надлишкова маса тіла виявлена у 15,3% випадків, а середній індекс маси тіла становив $21,12 \pm 0,56$. Аналіз хронології становлення ритму менструацій показав своєчасне менархе у віці від 11,5 до 14,3 ($12,9 \pm 0,1$) років у 17 (73,9%), у віці з 9, 6 до 11, 4 років ($10,7 \pm 0,4$) – у 1 (4, 3%) дівчаток, з 14,4 до 16, 2 років ($15,5 \pm 0,2$) – у 5 (21,7%) із 23 дівчаток-підлітків із СПКЯ.

Найбільш частими клінічними симптомами СПКЯ у дівчат-підлітків були: гіпоменструальний синдром (86,9%), дермопатія (82,6%) та гірсутизм (60,8%). Нерегулярні місячні траплялися у 47,8% дівчат-підлітків із СПКЯ, «мізерні» місячні – у 30,4%. На момент обстеження первинна аменорея відзначення у 2 (8,7%) дівчаток, затримки менструацій до 6 місяців – у 11 (47,8%), більше на півроку – у 9 (39,1%).

Алопеція в основному траплялася за жіночим типом у вигляді дифузної моделі (4, 80%), у 1 (20%) дівчини-підлітка визначено алопецію за моделлю фронтального акцентування. У 11 (47,8%) дівчат-підлітків реєструвалися стрії, які розташовувалися в ділянці молочних залоз та верхніх кінцівок.

Зміни шкірних покривів проявлялися у 13 (56,5%) дівчат-підлітків із СПКЯ у вигляді сальності шкіри, себореї, висипань. У загальному у всіх дівчат-підлітків із СПКЯ виявляли вугревий висип з переважанням локалізації в ділянці обличчя (73,9%), спині і грудях (52,2%) .

Клінічно гірсутизм виявлено у 12 (52,1%) дівчат-підлітків із СПКЯ, «гірсутне число» коливалось у межах 12–17 ($15,1 \pm 0,3$ бали). Стадії лобкового обволосіння за Таннером у всіх обстежених відповідали віковим нормативам. У 13 (56,5%) дівчат-підлітків виявлено пахове обволосіння за змішаним типом.

Використання клініко-генеалогічного методу дослідження у дівчат-підлітків із СПКЯ дозволило встановити обтяжену спадковість більше ніж у половини обстежених (73,9%). Зокрема, у 8 (34,7%) спадкова обтяженість екстрагенітальною патологією, у 6 (26,1%) ендокринною патологією.

Від першої або другої вагітності народилися переважна більшість обстежених дівчат-підлітків. Вік матерів у середньому на період народження дівчат-підлітків із СПКЯ становив $26,7 \pm 0,4$ роки [18-34], батьків – $26,8 \pm 0,4$ років з коливаннями від [18-44] років.

У матерів 19 (82,6%) пацієнок вагітність і пологи мали несприятливий перебіг (легкий, середньої важкості, важкий гестоз, прееклампсія, фето-плацентарна недостатність, переривання вагітності).

Передчасних пологів не було. Переважна більшість дівчат народилися у нормальному фізіологічному стані, у 4 (17,4%) відзначена асфіксія різного ступеня вираженості.

Маса тіла дівчат-підлітків основної групи при народженні коливалась від 2950 до 3456 г (у середньому $3345,5 \pm 24,8$ г), довжина – $51,8 \pm 0,6$ см.

Досить часто (73,7%) в анамнезі дітей основної групи мали місце резидуальні явища перинатального пошкодження центральної нервової системи.

Звертав на себе увагу високий показник захворюваності серед дівчат-підлітків основної групи порівняно з дівчатами-підлітками групи порівняння: гострі кишкові інфекції (47,4% та 24,3% відповідно), рецидивуючі та повторні респіраторні захворювання більше 4-6 разів на рік (75,6% та 31,1% відповідно), що вимагало призначення жарознижуючих засобів та антибактеріальної терапії. Частою знахідкою у хворих дітей були ентеробіоз

(31,6%) і лямбліоз (21,1%) або сполучені форми глистно – паразитарної інвазії (19,1%).

Хронічні вогнища інфекції діагностовано у 42 (27,6%) дівчат-підлітків основної групи (у 30 (19,7%) – карієс, у 7 (4,6%) – хронічний тонзиліт, у 5 (3,3%) – аденоїди).

У 73,7% хворих СПКЯ супроводжувався патологією гепатобіліарної системи (дискінезія жовчовивідних шляхів, деформація жовчного міхура, хронічний холецистохолангіт, холецистит).

У більшості половини (52,0%) дітей було діагностовано дифузний нетоксичний зоб різного ступеня, у 13,8% дітей супутніми були також захворювання сечовидільної системи, у 11,2% - захворювання органів дихання, 9,9% дітей мали в анамнезі харчові або медикаментозні алергічні реакції.

Враховуючи важливу роль харчування ми провели аналіз і цього анамнестичного фактора. Виявилось, що тільки у невеликої кількості дівчат-підлітків основної групи (15,8%) мало місце природне вигодовування. У решти дітей штучне вигодовування було з перших місяців життя, при цьому адаптовані молочні суміші отримувала лише невелика кількість дівчат-підлітків (21,9%).

Серед дівчат-підлітків групи порівняння 56,3% знаходились на природному вигодовуванні, 27,2% - на змішаному, 16,5% - на штучному. Крім того, було виявлено, що переважна більшість дівчат-підлітків основної групи (82,9%) харчувались не регулярно, вживали теплу їжу лише 1-2 рази на день (54,6%).

У структурі харчування вірогідної різниці у вживанні основних груп продуктів між групами дівчат-підлітків, що порівнюються, не виявлено ($p > 0,05$). Так, у харчовому раціоні дівчат-підлітків у ранньому та старшому віці відмічалось зниження вживання овочів, фруктів, молочних продуктів (за виключенням дітей гірської зони), м'яса, риби при постійному надлишку хліба, макаронно-круп'яних виробів та солодоців, в результаті чого поряд із

енергетичною та вітамінною недостатністю проявлявся і дефіцит білка, в тому числі тваринного.

Оцінка режиму дня дівчат-підлітків основної групи показала, що його дотримуються лише 22,4%. На щоденне перебування на свіжому повітрі більше трьох годин вказали 27,6% хворих дівчат-підлітків, причому в основному це були дівчата-підлітки сільської місцевості. Лише невелика кількість школярів могли відмітити цікаве для них використання вільного від шкільних занять часу (спортивні секції, театр тощо). У більшості дівчат-підлітків вільний час означав перегляд телепередач, комп'ютерні ігри, іноді по декілька годин.

При самооцінці стану свого здоров'я 2/3 дівчат-підлітків основної групи вважали себе хворими, що негативно впливало на їх фізичну та психічну активність, поведінку дома та в школі, успішність в отриманні нових знань.

Шляхом анкетування дітей та їх батьків вивчали вплив медико – соціальних факторів на дитину (психологічний клімат сім'ї, наявність або відсутність в сім'ї шкідливих звичок та девіантної поведінки батьків, матеріально – побутові умови тощо).

У 46,7% дітей основної групи та 20,4% дітей групи порівняння відмічалася тривала психотравмуюча ситуація в сім'ї та школі.

При аналізі типової належності сім'ї було встановлено, що 81,6% дітей основної групи та 92,2% дітей групи порівняння проживають у повних родин, 18,4% та 7,8% дітей відповідно - у неповних родин, причому 36,8% хворих дівчат-підлітків із малозабезпечених сімей (неможливість повноцінного раціонального харчування, нездоровий психологічний клімат у сім'ї, відсутність оптимальних побутових умов).

Із працюючих батьків хворих дівчат-підлітків 27,0% матерів та 47,4% батьків вказали, що їх робота пов'язана з професійними шкідливостями, причому більшість з них мали контакт із хімічними речовинами (під час

зачаття та / або вагітності) порівняно з батьками дівчат-підлітків групи порівняння (11,6% та 24,3%).

Усім пацієнткам проводилося ультразвукове дослідження органів малого тазу. Основним завданням була оцінка стану яєчників, їх фолікулярного апарату, вимірювалися об'єм, товщина капсули та строми яєчників. Сонографічне дослідження яєчників виявило двосторонні збільшені яєчники, множинні дрібні фолікули, підвищену стромальну ехогенність.

Ехографія щитоподібної залози у 10 дівчат підлітків із СПКЯ (43,4%) виявила збільшення об'єму залози до I ступені та у 34,7 % зниження ехогенності тиреоїдної тканини у поєднанні з неоднорідною структурою.

При цьому у цих дівчат зареєстровано підвищення рівня АТ до ТПО, у середньому, до $70,9 \pm 6,7$ МО/л.

Значення сироваткового ЛГ та тестостерону значно перевищувало референсні показники у 19 (82,6%) дівчат-підлітків із СПКЯ, решта гормональних показників в основному знаходився в межах нормативних вікових значень.

Гомеостатична модель оцінки резистентності до інсуліну вказує на ризик розвитку інсулінорезистентності в 5 (21,7%) обстежених дівчат-підлітків із СПКЯ (НОМА-IR = $2,93 \pm 0,7$). Варто зауважити, що у цих дівчат підлітків відзначалася надлишкова маса тіла.

У всіх дівчат-підлітків із СПКЯ рівень ЛПВЩ був нижчий у порівнянні з таким у дівчат-підлітків групи порівняння. У дівчат-підлітків із СПКЯ та надлишковою масою тіла вміст ЛПВЩ був нижчий за 1,03 ммоль/л.

Домінуючим фенотипом при СПКЯ у дівчат-підлітків виявився тип А. Не встановлено відмінностей між різними фенотипами СПКЯ у дівчат-підлітків за більшістю клінічних і гормональних показників, однак при не андрогенному фенотипі рівень тестостерону був у нормі, а при ановуляторному фенотипі рівень пролактину наближалися до середньої норми.

Хвороби органів травлення мали місце у 14,6% дівчат-підлітків без

суттєвої різниці в групах дослідження. Хвороби нервової системи та органів чуття, системи кровообігу майже у 2 рази частіше траплялися в дівчат-підлітків із СПКЯ.

У 18,0% дітей спостерігались хвороби кістково-м'язової системи (кіфоз, сколіоз, плоскостопість тощо). Порушення постави частіше спостерігалось після 16 - річного віку. У 67,3% дітей відзначено карієс, причому у 20,6% не лікований.

Преморбідний стан обстежених дівчат-підлітків вказує на частіші алергічні реакції, інфекційні захворювання, хвороби органів дихання, сечовидільної системи у дівчат-підлітків із СПКЯ.

У структурі ендокринної патології переважав зоб I та II ступенів, аутоімунний тиреоїдит, гіпоталамічний синдром. Найбільш поширена патологія щитоподібної залози траплялася у дівчат-підлітків із СПКЯ, серед якої на першому місці знаходився дифузний еутиреоїдний зоб різного ступеня, у тому числі і вузловий зоб, на другому місці – гіпоталамічний синдром, на третьому місці – аутоімунний тиреоїдит.

У дівчат-підлітків із СПКЯ дещо частіше реєструвався цуровий діабет, дифузний токсичний зоб та пубертатна гінекомастія. Нецукровий діабет траплявся однаково рідко в обох групах обстежених.

Отже, при детальному вивченні анамнезу дівчат-підлітків із СПКЯ (основна група), звернуло на себе увагу наявність в сім'ях жіночого чинника безпліддя. Вік менархе в матерів дівчат варіював від 14,8 до 15,6 року, у матерів дівчат групи контролю – від 11,5 до 12,7 року, середній вік менархе становив $15,2 \pm 0,5$ і $12,2 \pm 0,6$ року, у групах відповідно ($p < 0,001$).

Відзначено, що дівчата-підлітки з СПКЯ мали вірогідно вищу масу тіла ($p < 0,05$) і більшу довжину тіла ($p < 0,05$) при народженні, ніж однолітки групи порівняння. Патологія періоду новонародженості і першого року життя, що вимагає госпіталізації і тривалого лікування відмічена у 5,0% дівчат-підлітків із СПКЯ.

Детальне вивчення чинників, на тлі яких відбувалося формування організму хоча і виявило деякі відмінності між порівнюваними групами, проте, на наш погляд, істотно не вплинуло на формування СПКЯ у підлітків.

На основі проведених досліджень із використанням багатофакторного аналізу та розрахунку епідеміологічних показників нами виділено основні визначальні немодифікаційні та модифікаційні анамнестичні та клінічно-лабораторні предиктори ризику розвитку СПКЯ в дівчат-підлітків та розроблено математичну модель ризику розвитку патології (ризик розвитку СПКЯ = $0,26\Phi_1 + 0,24\Phi_2$).

Встановлено, що визначальними немодифікаційними факторами ризику розвитку СПКЯ в дівчат підліткового віку, що несуть 68,4 % інформації, є обтяжена спадковість по ендокринологічній патології та СПКЯ, особливо за двома родами (ВШ=4,39 та ВШ=6,48), обтяжена спадковість по захворюваннях репродуктивної системи матері (ВШ=6,47), несприятливий біологічний (ВШ=2,98) та генеалогічний анамнез (ВШ=3,62), високий генеалогічний індекс (ВШ=3,12), вік менархе до 11 років (ВШ=3,21); модифікаційними (42,5 % інформації) - несприятливий соціальний анамнез (ВШ=2,78), хронічні запальні та перенесені інфекційні захворювання сечостатевої системи (ВШ=3,18), оперативні втручання на яєчниках (ВШ=3,21), автоімунні захворювання (ВШ=3,05), стрес (ВШ=4,21), підвищений вміст ТТГ (ВШ=3,12), гормональна дисфункція яєчників (ВШ=4,96), гіперпродукція інсуліну (ВШ=4,32), підвищений індекс НОМА-IR (ВШ=4,23), збільшення індексу маси тіла (ВШ=2,50), шкідливі звички (ВШ=1,91).

Отже, ризик розвитку СПКЯ у дівчат-підлітків за наявності немодифікаційних предикторів зростає у 4,38 рази, модифікаційних факторів – у 3,57 рази та при поєднаному впливі обох груп впливу факторів – у 3,87 рази.

Нами розроблено та запропоновано констеляційну таблицю, впровадження якої в практичну охорону здоров'я дозволить спрогнозувати розвиток СПКЯ в дівчат-підлітків групи ризику.

ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз наукової літератури дозволив встановити, що нині синдром полікістозних яєчників розглядається як полігенне, поліфакторіальне, системне, запальне, аутоімунне захворювання з порушенням регуляції стероїдів з високою поширеністю серед дівчат-підлітків та недостатньою ефективністю використовуваних діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

2. Найбільш частими клінічними симптомами синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків були: гіпоменструальний синдром (86,9%), дермопатія (82,6%) та гірсутизм (60,8%). Дизгормональні порушення у дівчат із полікістозними яєчниками у пубертатному періоді характеризуються підвищенням рівня лютеїнізуючого гормону та тестостерону при збереженні нормальних показників фолікулостимулюючого гормону та естрадіолу на фоні ризику розвитку інсулінорезистентності (НОМА-IR=2,93±0,7). Сонографічне дослідження яєчників виявило двосторонні збільшені яєчники, множинні дрібні фолікули, підвищену стромальну ехогенність.

3. Встановлено, що внесок немодифікаційних предикторів розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків (обтяжена спадковість, особливо за двома родоводами, несприятливий біологічний та генеалогічний анамнез, високий генеалогічний індекс, вік менархе до 11 років) становить 68,4 %, модифікаційних (несприятливий соціальний анамнез, хронічні запальні та перенесені інфекційні захворювання сечостатевої системи, високий інфекційний індекс, оперативні втручання на яєчниках, стрес, підвищений вміст тиреотропного гормону, гормональна дисфункція яєчників,

гіперпродукція інсуліну, підвищений індекс НОМА-IR, збільшення індексу маси тіла, шкідливі звички) – 42,5 %.

4. Немодифікаційні предиктори збільшують ризик розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків у 4,38 рази, немодифікаційні – у 3,57 рази та у 3,87 рази при поєднаному впливі факторів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Здорові дівчата з обтяженим анамнезом при профілактичному огляді потребують проведення прогностичних клінічно-лабораторних досліджень із метою розрахунку індивідуального прогностичного ризику розвитку синдрому полікістозних яєчників та виділення груп підвищеного ризику. За умов низького ризику рекомендовано спостереження та комплекс заходів по покращенню показників соціального та біологічного статусу; середнього – ще додатково профілактичний огляд підліткового гінеколога та ендокринолога раз на рік; високого – проведення профілактичного лікування, профілактичний огляд ендокринолога двічі на рік, підліткового гінеколога один раз на рік.
2. У дівчат-підлітків необхідно виділити за допомогою констеляційної таблиці несприятливі чинники щодо ризику розвитку синдрому полікістозних яєчників та розрахувати індивідуальний ризик. За наявності низького ризику (відсутність факторів високої значущості – ВШ < 3,0) рекомендовано амбулаторне спостереження сімейним лікарем із розробкою комплексної профілактичної програми, при встановленні середнього та високого ризиків (ВШ $\geq 3,0$ - <6,0 та ВШ $\geq 6,0$) - проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів підлітковим гінекологом та дитячим ендокринологом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Technical report for the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome: 2023 update. Melbourne (AU): Monash University; 2023:1–5816.
2. 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 of 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. Part 1. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291-300. doi: 10.4158/EP15748.
3. Craig M, Temples HS, Weir B. Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescents: Early Diagnosis and Intervention. *J Pediatr Health Care.* 2020;34(2):166-170. doi: 10.1016/j.pedhc.2019.11.007.
4. Dason ES, Koshkina O, Chan C, Sobel M. Diagnosis and management of polycystic ovarian syndrome. *CMAJ.* 2024;196(3): E85-E94. doi: 10.1503/cmaj.231251. Erratum in: *CMAJ.* 2024;196(8): E269. Erratum in: *CMAJ.* 2024;196(10): E351.
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098.
6. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE [et al.]. International PCOS Network. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(2): G43-G64. doi: 10.1093/ejendo/lvad096.
7. Stener-Victorin E, Teede H, Norman RJ [et al.]. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1):27. doi: 10.1038/s41572-024-00511-3.

8. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):e1071-e1083. doi: 10.1210/clinem/dgaa839.
9. Trimèche S, Thuan Dit Dieudonné JF, Jeandel C [et al.]. Polycystic ovary syndrome during puberty: clinical, biological, metabolic and genetic polymorphism *Gynecol Obstet Fertil.* 2004; 32:3-17.
10. Ates S, Aydın S, Özcan P, Soyman Z, Gokmen Karasu AF, Sevket O. Clinical and metabolic characteristics of Turkish adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(2):236-240. doi: 10.1080/01443615.2017.1345875.
11. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril.* 2006;86(1):S6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.04.015.
12. Babkina TM, Volik NK. Echographic research methods in gynecology. *Women's health.* 2018; 3:16–22.
13. Azziz R, Kintziger K, Li R [et al.]. Recommendations for epidemiologic and phenotypic research in polycystic ovary syndrome: an androgen excess and PCOS society resource. *Hum Reprod.* 2019;34(11):2254-2265. doi: 10.1093/humrep/dez185
14. Teede H, Tassone EC, Piltonen T [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.
15. Laganà AS, Vitale SG, Noventa M, Vitagliano A. Current Management of Polycystic Ovary Syndrome: From Bench to Bedside. *Int J Endocrinol.* 2018 Nov 14; 2018:7234543. doi: 10.1155/2018/7234543.
16. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO [et al.]. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 6;23(2):583. doi: 10.3390/ijms23020583.
17. 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):1036-1047. doi: 10.1080/01443615.2017.1318840.

18. Otto-Buczowska 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):40-44. doi: 10.18544/PEDM-24.01.0101.
19. Chen Z, Jing S, Sun Y. Correlation between serum thyroid stimulating hormone level and glycolipid metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2023; 102(52):e36791. doi: 10.1097/MD.00000000000036791.
20. Jin Y, Sun F, Yang A [et al.]. Insulin-like growth factor binding protein-1 and insulin in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14:1279717. doi: 10.3389/fendo.2023.1279717.
21. Miazgowski T, Martopullo I, Widecka J, Miazgowski B, Brodowska A. National and regional trends in the prevalence of polycystic ovary syndrome since 1990 within Europe: the modeled estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. *Arch Med Sci.* 2019 Aug 6;17(2):343-351. doi: 10.5114/aoms.2019.87112.
22. Fahs D, Salloum D, Nasrallah M, Ghazeeri G. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Controversies in Diagnosis. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(9):1559. doi: 10.3390/diagnostics13091559.
23. Singh N, Khuja N, Yadav A, Bairva P, Jaiswal A. Comparison of different diagnostic criteria used in polycystic ovary syndrome. *International J. Reprod. contraception. Obstet. Gynecologist* 2022; 11:2180–2183.
24. Whooten RC, Rifas-Shiman SL, Perng W [et al.]. Associations of Childhood Adiposity and Cardiometabolic Biomarkers With Adolescent PCOS. *Pediatrics.* 2024 May 1;153(5):e2023064894. doi: 10.1542/peds.2023-064894.
25. Dobbie LJ, Pittam B, Zhao SS [et al.]. Childhood, adolescent, and adulthood adiposity are associated with risk of PCOS: a Mendelian randomization study with meta-analysis. *Hum Reprod.* 2023 Jun 1;38(6):1168-1182. doi: 10.1093/humrep/dead053.
26. Berga SL. Brain phenotype in PCOS: androgens, anovulation, and gender. *Gynecol Endocrinol.* 2022 Aug;38(8):615-616. doi: 10.1080/09513590.2022.2106475. PMID: 35971943.

27. Lin X, Jin Y, Hong S. Causal Relationships between Homocysteine and the Polycystic Ovary Syndrome: A Mendelian Randomization Analysis. *Int J Endocrinol*. 2024 May 7; 2024:3090797. doi: 10.1155/2024/3090797
28. Kamboj MK, Bonny AE. Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnostic and therapeutic strategies. *Transl Pediatr*. 2017 Oct;6(4):248-255. doi: 10.21037/tp.2017.09.11.
29. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):28-38. e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
30. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 8;106(3):e1071-e1083. doi: 10.1210/clinem/dgaa839.
31. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc*. 2019 Jun 14;3(8):1545-1573. doi: 10.1210/js.2019-00078. PMID: 31384717; PMCID: PMC6676075.
32. 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 of 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--PART 1. *Endocr Pract*. 2015 Nov;21(11):1291-300. doi: 10.4158/EP15748.DSC.
33. Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocr Rev*. 2022 Nov 25;43(6):927-965. doi: 10.1210/endrev/bnac001.

34. Artyomenko V, Velychko V, Lahoda D, Danylchuk H. Common clinical laboratory features among women with polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *J Med Life*. 2023 Aug;16(8):1215-1219. doi: 10.25122/jml-2023-0057.
35. Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi Yarandi R, Saei Ghare Naz M, Carmina E. Prevalence of acne vulgaris among women with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2021 May;37(5):392-405. doi: 10.1080/09513590.2020.1859474.
36. Stener-Victorin E, Teede H, Norman RJ [et al.]. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Apr 18;10(1):27. doi: 10.1038/s41572-024-00511-3.
37. Otto-Buczowska 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):40-44. doi: 10.18544/PEDM-24.01.0101.
38. Ding R, Zhou H, Yan X [et al.]. Development and validation of a prediction model for depression in adolescents with polycystic ovary syndrome: A study protocol. *Front Psychiatry*. 2022 Sep 6; 13:984653. doi: 10.3389/fpsy.2022.984653.
39. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE [et al.]. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Sep 18;108(10):2447-2469. doi: 10.1210/clinem/dgad463.
40. Riestenberg C, Jagasia A, Markovic D, Buyalos RP, Azziz R. Health Care-Related Economic Burden of Polycystic Ovary Syndrome in the United States: Pregnancy-Related and Long-Term Health Consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan 18;107(2):575-585. doi: 10.1210/clinem/dgab613.
41. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Polycystic Ovary Syndrome: Ontogeny in Adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Mar;50(1):25-42. doi: 10.1016/j.ecl.2020.10.003. Epub 2021 Jan 11.
42. Perng W, Rifas-Shiman SL, Sordillo J, Hivert MF, Oken E. Metabolomic Profiles of Overweight/Obesity Phenotypes During Adolescence: A Cross-Sectional Study in Project Viva. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Feb;28(2):379-387. doi: 10.1002/oby.22694. Epub 2019 Dec 26.

43. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M, Garad R, Dabadghao P, Teede H. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med.* 2020 Mar 24;18(1):72. doi: 10.1186/s12916-020-01516-x/
44. Patel S, Pushpalatha K, Singh B, Shrisvastava R, Singh G, Dabar D. Evaluation of Hormonal Profile and Ovarian Morphology among Adolescent Girls with Menstrual Irregularities in a Tertiary Care Centre at Central India. *ScientificWorldJournal.* 2022 Jul 15; 2022:3047526. doi: 10.1155/2022/3047526.
45. Haase CL, Varbo A, Laursen PN, Schnecke V, Balen AH. Association between body mass index, weight loss and the chance of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome and overweight or obesity: a retrospective cohort study in the UK. *Hum Reprod.* 2023 Mar 1;38(3):471-481. doi: 10.1093/humrep/deac267.
46. 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.* 2016 Dec;31(12):2841-2855. doi: 10.1093/humrep/dew218
47. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016 Jul;106(1):6-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
48. Ding R, Zhou H, Yan X [et al.]. Development and validation of a prediction model for depression in adolescents with polycystic ovary syndrome: A study protocol. *Front Psychiatry.* 2022 Sep 6; 13:984653. doi: 10.3389/fpsy.2022.984653.
49. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Polycystic Ovary Syndrome: Ontogeny in Adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Mar;50(1):25-42. doi: 10.1016/j.ecl.2020.10.003.
50. Hiam D, Moreno-Asso A, Teede HJ [et al.]. The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Candidate Gene Systematic Reviews and Genome-Wide Association Studies. *J Clin Med.* 2019 Oct 3;8(10):1606. doi: 10.3390/jcm8101606.
51. Espinosa ME, Sánchez R, Otzen T [et al.]. Phenotypic Characterization of Patients with Polycystic Ovary Syndrome in a Population from the Ecuadorian Andes: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2024 Apr 19;13(8):2376. doi: 10.3390/jcm13082376.

52. Farhadi-Azar M, Behboudi-Gandevani S, Rahmati M [et al.]. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome, Its Phenotypes and Cardio-Metabolic Features in a Community Sample of Iranian Population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 1; 13:825528. doi: 10.3389/fendo.2022.825528.
53. Esquivel-Zuniga MR, Kirschner CK, McCartney CR, Burt Solorzano CM. Non-PCOS Hyperandrogenic Disorders in Adolescents. *Semin Reprod Med*. 2022 Mar;40(1-02):42-52. doi: 10.1055/s-0041-1742259.
54. 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.
55. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Sep; 182:27-36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.04.008.
56. Li Y, Chen C, Ma Y, Xiao J, Luo G, Li Y, Wu D. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sci*. 2019 Jul 1; 228:167-175. doi: 10.1016/j.lfs.2019.04.046
57. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM [et al.]. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med*. 2020 Mar 24;18(1):72. doi: 10.1186/s12916-020-01516-x
58. Peña AS, Metz M. What is adolescent polycystic ovary syndrome? *J Paediatr Child Health*. 2018 Apr;54(4):351-355. doi: 10.1111/jpc.13821.
59. Peña AS, Codner E, Witchel S. Criteria for Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence: Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Aug 10;12(8):1931. doi: 10.3390/diagnostics12081931.
60. Zhang L, Wang H, Ma Q, Liu Y, Chen A, Lu J, Ren L. Value of the triglyceride-glucose index and non-traditional blood lipid parameters in predicting metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)*. 2023 Jun;22(2):263-271. doi: 10.1007/s42000-023-00438-6
61. Zhao Y, Pang J, Fang X [et al.]. Causal relationships between modifiable risk factors and polycystic ovary syndrome: a comprehensive Mendelian randomization

- study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 May 8; 15:1348368. doi: 10.3389/fendo.2024.1348368.
- 62.Liang Z, Di N, Li L, Yang D. Gut microbiota alterations reveal potential gut-brain axis changes in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2021 Aug;44(8):1727-1737. doi: 10.1007/s40618-020-01481-5.
- 63.Risal S, Pei Y, Lu H [et al.]. Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Nat Med*. 2019 Dec;25(12):1894-1904. doi: 10.1038/s41591-019-0666-1.
- 64.Lunddorf LLH, Arendt LH, Ernst A, Brix N, Knudsen UB, Olsen J, Ramlau-Hansen CH. Maternal polycystic ovarian syndrome and pubertal development in daughters and sons: a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2022 Oct 31;37(11):2623-2634. doi: 10.1093/humrep/deac197.
- 65.Sørensen S, Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Ramlau-Hansen CH. Maternal age at menarche and pubertal development in sons and daughters: a Nationwide Cohort Study. *Hum Reprod*. 2018 Nov 1;33(11):2043-2050. doi: 10.1093/humrep/dey287.
- 66.Lunddorf LLH, Brix N, Ernst A [et al.]. Hypertensive disorders in pregnancy and timing of pubertal development in daughters and sons. *Hum Reprod*. 2020 Sep 1;35(9):2124-2133. doi: 10.1093/humrep/deaa147.
- 67.Zhou J, Zhang F, Zhang S [et al.]. Maternal pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and pubertal timing in daughters: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Obes Rev*. 2022 May;23(5):e13418. doi: 10.1111/obr.13418.
68. Урбанович АМ. Синдром полікістозних яєчників у щоденній практиці. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018;14(1):40–5.
- 69.Suutela M, Hero M, Kosola S, Miettinen PJ, Raivio T. Prenatal, newborn and childhood factors and the timing of puberty in boys and girls. *Pediatr Res*. 2024 Apr 9. doi: 10.1038/s41390-024-03159-7. Epub ahead of print. PMID: 38594422.
- 70.Cinzori ME, Strakovsky RS. Effects of Elevated Maternal Adiposity on Offspring Reproductive Health: A Perspective From Epidemiologic Studies. *J Endocr Soc*. 2022 Oct 27;7(1): bvac163. doi: 10.1210/jendso/bvac163.

71. de Angelis C, Nardone A, Garifalos F [et al.]. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Mar 12;18(1):21. doi: 10.1186/s12958-020-0567-7.
72. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні методи досліджень у гінекології. *Здоров'я жінки*. 2018; 3:16–22.
73. 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.
74. Кузьміна ІО, Жулікова МВ. Діагностичні критерії синдрому полікістозних яєчників. *Міжнародний медичний журнал*. 2018;24(3):37–9.
75. Семенюк ЛМ, Яроцький МЄ. Генетичні фактори розвитку оваріальної гіперандрогенії у жінок. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2019;2(54):14–9.
76. Семенюк ЛМ, Яроцький МЄ. Особливості гормонального забезпечення організму жінок з різними формами надниркової гіперандрогенії та невиношуванням вагітності в анамнезі. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2015;2(36):228–32.
77. Stener-Victorin E, Padmanabhan V, Walters KA [et al.]. Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*. 2020 Jul 1;41(4): bnaa010. doi: 10.1210/endrev/bnaa010
78. Wu H, Wang H, Sun L, Liu M, Wang H, Sun X, Zhang W. Association Between rs2278426 Polymorphism of the *ANGPTL8* Gene and Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024 Apr 16; 17:1749-1760. doi: 10.2147/DMSO.S455274.
79. Dapas M, Lin FTJ, Nadkarni GN [et al.]. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS Med*. 2020 Jun 23;17(6): e1003132. doi: 10.1371/journal.pmed.1003132.
80. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet*. 2022 Nov;39(11):2439-2473. doi: 10.1007/s10815-022-02625-7.

- 81.Cao Y, Wang W, Song X, Wen Q, Xie J, Zhang D. Identification of Key Genes and Imbalanced SNAREs Assembly in the Comorbidity of Polycystic Ovary Syndrome and Depression. *Genes (Basel)*. 2024 Apr 15;15(4):494. doi: 10.3390/genes15040494.
- 82.Zhu T, Goodarzi MO. Causes and Consequences of Polycystic Ovary Syndrome: Insights From Mendelian Randomization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3): e899-e911. doi: 10.1210/clinem/dgab757.
- 83.Uk A, Decanter C, Grysole C [et al.]. Polycystic ovary syndrome phenotype does not have impact on oocyte morphology. *Reprod Biol Endocrinol* 2022; **20**(7): <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00874-2>.
- 84.Shi B, Feng D, Sagnelli M, Jiao J, Sun X, Wang X, Li D. Fructose levels are elevated in women with polycystic ovary syndrome with obesity and hyperinsulinemia *Hum Reprod*. 2020;35 (1): 181-194. doi: 10.1093/humrep/dez239.
- 85.Wawrzkievicz-Jałowicka A, Kowalczyk K, Trybek P [et al.]. In Search of New Therapeutics-Molecular Aspects of the PCOS Pathophysiology: Genetics, Hormones, Metabolism and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7054. Published 2020 Sep 25. doi:10.3390/ijms21197054.
- 86.Yu K, Wang RX, Li MH [et al.]. Melatonin Reduces Androgen Production and Upregulates Heme Oxygenase-1 Expression in Granulosa Cells from PCOS Patients with Hypoestrogenia and Hyperandrogenia. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019:8218650. doi:10.1155/2019/8218650.
87. Day F, Karaderi T, Jones MR[et all.]. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genet*. 2018 Dec 19;14(12):e1007813. doi: 10.1371/journal.pgen.1007813. Erratum in: *PLoS Genet*. 2019 Dec 5;15(12): e1008517.
- 88.Al-Omary FA. Melatonin: comprehensive profile. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2013; 38:159-226. doi: 10.1016/B978-0-12-407691-4.00005-8.
- 89.Mojaverrostami S, Asghari N, Khamisabadi M, Heidari Khoei H. The role of melatonin in polycystic ovary syndrome: A review. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(12):865-882. Published 2019 Dec 30. doi:10.18502/ijrm.v17i12.5789.

90. 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. *Ibid.* 2003; 81:19–25.
91. Yi S, Xu J, Shi H, Li W, Li Q, Sun YP. Association between melatonin receptor gene polymorphisms and polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep.* 2020;40(6): BSR20200824. doi:10.1042/BSR20200824.
92. Kandemir YB, Konuk E, Katırcı E, Xxx F, Behram M. Is the effect of melatonin on vascular endothelial growth factor receptor-2 associated with angiogenesis in the rat ovary? *Clinics (Sao Paulo).* 2019; 74:e658. doi:10.6061/clinics/2019/e658.
93. Xu XL, Deng SL, Lian ZX, Yu K. Estrogen Receptors in Polycystic Ovary Syndrome. *Cells.* 2021;10(2):459. doi:10.3390/cells10020459.
94. Liu Y, Yu Z, Zhao S [et al.]. Oxidative stress markers in the follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome correlate with a decrease in embryo quality. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(2):471-477. doi:10.1007/s10815-020-02014-y.
95. Shen M, Cao Y, Jiang Y, Wei Y, Liu H. Melatonin protects mouse granulosa cells against oxidative damage by inhibiting FOXO1-mediated autophagy: Implication of an antioxidation-independent mechanism. *Redox Biol.* 2018; 18:138-157. doi:10.1016/j.redox.2018.07.004.
96. Ryu Y, Kim SW, Kim YY, Ku SY. Animal Models for Human Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Focused on the Use of Indirect Hormonal Perturbations: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2720. Published 2019 Jun 3. doi:10.3390/ijms20112720.
97. Hatırnaz Ş, Ata B, Hatırnaz ES [et al.]. Oocyte *in vitro* maturation: A systematic review. *Turk J Obstet Gynecol.* 2018;15(2):112-125. doi:10.4274/tjod.23911.
98. Adone A, Fulmali DG. Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescents. *Cureus.* 2023 Jan 25;15(1): e34183. doi: 10.7759/cureus.34183.
99. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism.* 2019 Mar; 92:108-120. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.002.
100. Steegers-Theunissen RPM, Wiegel RE, Jansen PW [et al.]. Polycystic Ovary Syndrome: A Brain Disorder Characterized by Eating Problems Originating during

- Puberty and Adolescence. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 3;21(21):8211. doi: 10.3390/ijms21218211.
101. Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL, Gomes KB, Reis FM. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Res.* 2019 Apr 26;8:F1000 Faculty Rev-565. doi: 10.12688/f1000research.15318.1. PMID: 31069057; PMCID: PMC6489978.
102. Fruzzetti F, Palla G, Gambacciani M, Simoncini T. Tailored hormonal approach in women with premature ovarian insufficiency. *Climacteric.* 2020 Feb;23(1):3-8. doi: 10.1080/13697137.2019.1632284.
103. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ, Boyle J, Teede HJ. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Sep;10(9):668-680. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00163-2. Epub 2022 Aug 4. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Nov;10(11):e11.
104. Shirvanizadeh F, Eidi A, Hafezi M, Eftekhari-Yazdi P. Abdominal Obesity May Play a Significant Role in inflammation Exacerbation in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *JBRA Assist Reprod.* 2023 Nov 14;27(4):682–8. doi: 10.5935/1518-0557.20230065.
105. Hernández-Jiménez JL, Barrera D, Espinoza-Simón E [et al.]. Polycystic ovarian syndrome: signs and feedback effects of hyperandrogenism and insulin resistance. *Gynecol Endocrinol.* 2022 Jan;38(1):2-9. doi: 10.1080/09513590.2021.2003326.
106. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, Smolarczyk R, Meczekalski B. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 6;22(7):3789. doi: 10.3390/ijms22073789.
107. Nikolić VN, Stefanović M, Mitić D, Sunarić S, Jović M, Trajković H, Stanković S, Ignjatović A, Stokanović D. Factors contributing to variability in metformin concentration in polycystic ovary syndrome. *Croat Med J.* 2024 Apr 30;65(2):138-145. doi: 10.3325/cmj.2024.65.138.
108. Городенчук З. Давня еволюційна хвороба у сучасному світі: що нового про СПКЯ? З турботою про жінку. 2018;3:25–9.

109. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ, Boyle J, Teede HJ. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Sep;10(9):668-680. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00163-2. Epub 2022 Aug 4. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Nov;10(11):e11.
110. Agajani Delavar M, Esmailzadeh S, Farhadi Z, Mirabi P. A policy brief on improving the lifestyle of women with polycystic ovary syndrome. *Caspian J Intern Med.* 2024 Winter;15(1):176-183. doi: 10.22088/cjim.15.1.21.
111. Marshall WA, Tanner JM (June 1969). Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Child.* 44 (235): 291—303. doi:10.1136/adc.44.235.291
112. Ferriman-Gallwey scores, serum androgen and mullerian inhibiting substance levels in hirsute adolescent girls [Text] / S.O. Hertweck [et al.] // *J. Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2012. – Vol. 25, N 5. – P. 300-304.