

УДК 618.11-006.2-055.23

Т.В. Сорокман, Л.Ю. Хлуновська, Н.О. Попелюк

Синдром полікістозних яєчників у підлітковому віці — погляд на проблему

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 65-72. doi 10.15574/SP.2022.124.65

For citation: Sorokman TV, Khlunovska LYu, Popelyuk NO. (2022). Polycystic ovary syndrome in adolescence - a look at the problem. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 65-72. doi 10.15574/SP.2022.124.65.

Мета — навести огляд даних літератури щодо етіології і патогенезу СПКЯ у підлітків. Проведено огляд наукової літератури щодо СПКЯ за ключовими словами «синдром полікістозних яєчників — polycystic ovary syndrome, PCOS», «синдром Штейна Левенталя — Stein—Leventhal syndrome», «функціональна яєчникова гіперандрогенія, або функціональний яєчниковий гіперандрогенізм — functional ovarian hyperandrogenism, or functional ovarian hyperandrogenism»; «гіперандрогенна хронічна ановуляція — hyperandrogenic chronic anovulation»; «яєчниковий дисметаболічний синдром — ovarian dysmetabolic syndrome» з використанням в якості пошукової системи PubMed.

Натепер СПКЯ розглядається як гетерогенний та складний синдром, який супроводжується порушеннями функції яєчників (відсутністю або нерегулярністю овуляції, підвищеною секрецією андрогенів та естрогенів), підшлункової залози (гіперсекреція інсуліну), кори надниркових залоз (гіперсекреція надниркових андрогенів), гіпоталамуса та гіпофіза і має негативні репродуктивні та метаболічні наслідки. Поширеність СПКЯ в підлітків за різними критеріями дорівнює від 8% до 17%. Потенційний ризик розвитку СПКЯ становлять низька або висока маса тіла при народженні, дитяче ожиріння, пренатальний андрогенізм, метаболічний синдром, генетичні мутації в хромосомі 18. Найбільш достовірними критеріями СПКЯ в юних пацієнток є: поєднання ультразвукової (морфологічної) картини яєчників, при зіставленні з гормональним профілем (співвідношення статевих гормонів і гіперандрогенії), динамікою становлення менструального циклу (аменорея), на тлі дисметаболічних порушень (ожиріння, гіперінсулінізм, порушення толерантності до глюкози). Додатковим діагностичним критерієм може бути рівень антимюллерового гормону.

Висновки. Клінічно СПКЯ є гетерогенним синдромом, який виявляється у всі періоди життя. Основним фізіологічним і патологічним механізмом СПКЯ є надлишок андрогенів, який порушує розвиток фолікулів та сприяє відкладенню абдомінальної жирової тканини, викликаючи інсулінорезистентність і компенсаторний гіперінсулінізм. Вплив на плід гіперінсулінічного та гіперандрогенного середовища матки призводить до епігенетичних змін, які, на додаток до генетичного фону, надають схильність до розвитку метаболічних порушень у нащадків жінок із СПКЯ. Це є раціональною основою для пошуку СПКЯ в ранньому віці, що дасть змогу своєчасно діагностувати його уже в підлітковому віці. Не всі аспекти докладно висвітлені в цьому огляді через обмежений обсяг. Проблемні питання клінічно значущих маркерів СПКЯ та його предикторів у пацієнток підліткового віку потребують поглибленого вивчення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, дівчата-підлітки.

Polycystic ovary syndrome in adolescence — a look at the problem

T.V. Sorokman, L.Yu. Khlunovska, N.O. Popelyuk

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Purpose — to present a review of literature data on the etiology and pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS) in adolescents. A review of the scientific literature on PCOS on the keywords «polycystic ovary syndrome — PCOS», «Stein Leventhal syndrome», «functional ovarian hyperandrogenism or functional ovarian hyperandrogenism», «hyperandrogenic chronic anovulation»; «ovarian dysmetabolic syndrome» using as a search engine PubMed.

Currently, PCOS is considered a heterogeneous and complex syndrome, which is accompanied by ovarian dysfunction (absence or irregularity of ovulation, increased secretion of androgens and estrogens), pancreas (insulin hypersecretion), adrenal cortex (hypersecretory adrenal androgens, hypothalamus and pituitary gland and and has negative reproductive and metabolic effects. The prevalence of PCOS in adolescents by various criteria ranges from 8% to 17%. Potential risk of PCOS are low or high birth weight, childhood obesity, prenatal androgenism, metabolic syndrome, genetic mutations in chromosome 18. The most reliable criteria for PCOS in young patients are: a combination of ultrasound (morphological) picture of the ovaries, (the ratio of sex hormones and hyperandrogenism), the dynamics of the menstrual cycle (amenorrhea), against the background of dysmetabolic disorders (obesity, hyperinsulinism, impaired glucose tolerance). An additional diagnostic criterion may be the level of antimüllerian hormone.

Conclusions. Clinically, PCOS is a heterogeneous syndrome that manifests itself in all periods of life. The main physiological and pathological mechanism of PCOS is an excess of androgens, which disrupts the development of follicles and promotes the deposition of abdominal adipose tissue, causing insulin resistance and compensatory hyperinsulinism. Exposure to the fetus' hyperinsulinemic and hyperandrogenic environment of the uterus leads to epigenetic changes, which, in addition to the genetic background, predispose to the development of metabolic disorders in the offspring of women with PCOS. This is a rational basis for finding PCOS at an early age, which will allow to diagnose it in time in adolescence. Not all aspects are covered in detail in this review due to limited scope. Problematic issues of clinically relevant markers of PCOS and its predictors in adolescent patients require in-depth study.

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: polycystic ovary syndrome, adolescent girls.

Збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків є одним із найбільш важливих і соціально значущих завдань медичної науки та сучасного суспільства в цілому, оскільки саме від дівчаток-підлітків залежатиме не тільки поліпшення демографічної ситуації в країні, але й стан здоров'я майбутніх поколінь, їхні фізичні та інтелектуальні можливості. Результати значної кількості проспективних і ретроспективних досліджень довели, що порушення функціонування репродуктивної системи у фертильному віці дуже часто є наслідком патологічного перебігу пубертату [13,17]. Пубертатний вік – період важливих змін в організмі. Остаточне становлення репродуктивної функції, дітородний прогноз і фертильність, фінальне зростання та метаболічний статус у дорослих багато в чому залежать від того, наскільки повноцінно перебігає та сприятливо завершується період статевого дозрівання. Серед дівчат пубертатного віку часто реєструють синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), який у сучасній літературі розглядають не як самостійне захворювання, а як феномен, що поєднує ряд симптомів і має загальні клінічні та біохімічні прояви.

Мета дослідження – навести огляд даних літератури щодо етіології та патогенезу СПКЯ в підлітків.

Проведено огляд наукової літератури щодо СПКЯ за ключовими словами «синдром полікістозних яєчників – polycystic ovary syndrome, PCOS», «синдром Штейна Левенталя – Stein–Leventhal syndrome», «функціональна яєчникова гіперандрогенія, або функціональний яєчниковий гіперандрогенізм – functional ovarian hyperandrogenism, or functional ovarian hyperandrogenism»; «гіперандрогенна хронічна ановуляція – hyperandrogenic chronic anovulation»; «яєчниковий дисметаболічний синдром – ovarian dysmetabolic syndrome» з використанням в якості пошукової системи PubMed. Проаналізовано реферати 525 статей. Критерій для відбору статей для дослідження засновано на їх тісній актуальності з темою. Детальніше вивчено результати дослідження, висвітлені у 58 статтях.

Визначення

У 1935 р. Штейн і Левенталь опублікували клінічні випадки семи жінок із двобічним полікістозом яєчників, аменореєю та дерма-

тологічними змінами у вигляді гірсутизму. Згодом такий симптомокомплекс отримав назву синдрому СПКЯ. Історія вивчення СПКЯ представляє шлях від поодиноких повідомлень до ряду узагальнених публікацій з відповідними консенсусними рекомендаціями. При цьому таке ендокринне захворювання перемістилося з розряду рідкісної патології в категорію надзвичайно поширених і тому соціально значущих хвороб. На зміну раніше існуючому клінічному розумінню цього стану як частоті патології виключно репродуктивного плану до початку третього тисячоліття прийшло нове осмислення СПКЯ як глобальної проблеми соматичного здоров'я – ендокринно-метаболічного статусу, серцево-судинного та онкологічного ризику. Натепер СПКЯ розглядається як гетерогенний та складний синдром (рис.), що супроводжується порушеннями функції яєчників (відсутність або нерегулярність овуляції, підвищена секреція андрогенів та естрогенів), підшлункової залози (гіперсекреція інсуліну), кори надниркових залоз (гіперсекреція надниркових андрогенів), гіпоталамуса та гіпофіза та має негативні репродуктивні й метаболічні наслідки [50]. Існують інші назви для цього синдрому: синдром Штейна–Левенталя, хвороба полікістозних яєчників (некоректно, оскільки цей стан характеризується не як хвороба, окрема нозологічна форма, а як клінічний синдром, причини якого можуть бути різними); функціональна яєчникова гіперандрогенія або функціональний яєчниковий гіперандрогенізм; гіперандрогенна хронічна ановуляція; яєчниковий дисметаболічний синдром; синдром полікістозу яєчників; полікістоз яєчників. СПКЯ має шифри в МКХ-10 (E28), МКХ-11 (5A80.1), 10КМ (E28.2), OMIM (184700), MedlinePlus (000369), MeSH D011085 [34,38].

Частота

За результатами метааналізу (12 досліджень із загальною кількістю учасників 149 477 осіб із середнім балом якості всіх досліджень 8,67), рівень поширеності СПКЯ в підлітків за Роттердамським критерієм становить 11,04% (95% ДІ: 6,84–16,09%), за критеріями Національного інституту здоров'я, – 3,39% (95% ДІ: 0,28–9,54%), а на основі надлишку андрогенів і СПКЯ – 8,03% (95% ДІ: 6,24–10,01%) [42]. Дещо вищі по-

ням за допомогою перехресного метааналізу, включаючи 9 локусів, спільних між ІМТ та СПКЯ (ІМТ у дорослих і СПКЯ: 5 локусів; ІМТ у дітей та СПКЯ: 4 локуси), 6 локусів, спільних між співвідношенням талії та стегон і СПКЯ, а також 5 локусів, спільних між співвідношенням талії та стегон із поправкою на ІМТ та СПКЯ. Менделівська рандомізація підтверджує причинну роль як ІМТ дорослих (ВШ=2,92, 95% ДІ: 2,33–3,67), так і ІМТ дітей (ВШ=2,76, 95% ДІ: 2,09–3,66) у розвитку СПКЯ [10,32]. Пацієнтки, в яких спостерігаються ті чи інші прояви метаболічного синдрому, можуть бути групою ризику формування СПКЯ [33]. Нині обговорюється, чи може ожиріння саме собою викликати СПКЯ. Ожиріння пов'язане зі зниженням рівня статевого стероїд-зв'язуючого гормону (ССГ), що призводить до вищих рівнів вільних андрогенів і подовження фолікулярних фаз (без ановуляції), це призводить до тривалішого менструального циклу [30], що можна сплутати з діагнозом СПКЯ.

Довготривалі репродуктивні та метаболічні ризики для нащадків жінок із СПКЯ викликають постійний інтерес. Нащадки та родичі першого ступеня спорідненості схильні до підвищеного ризику розвитку СПКЯ і можуть демонструвати різні ступені репродуктивних і метаболічних порушень [52]. Нині немає скринінгу або генетичного тесту для прогнозування розвитку СПКЯ в дівчаток.

Діагностика

Перші узагальнені критерії діагностики СПКЯ сформовані у 1990 р. групою на конференції, спонсорованій Національним інститутом охорони здоров'я (National Institutes of Health, NIH): гіперандрогенізм і/або гіперандрогенемія (ГА) з олігоановуляцією [57]. У 2003 р. Роттердамський консенсус (заснований на консенсусі закритих засідань переважно європейських та американських дослідників) розширив діагностичні критерії, включивши принаймні дві з таких ознак: 1) клінічний або біохімічний гіперандрогенізм; 2) олігоановуляція; 3) полікістоз яєчників, виключаючи ті ж ендокринопатії [2]. Група експертів на семінарі з доказової методології NIH 2012 року по СПКЯ рекомендує клініцистам використовувати свіжіші критерії Роттердама для діагностики [43]. Отже, поширеність СПКЯ на рівні 6–10% (згідно з

критеріями NIH 1990 р.) подвоїлася відповідно до ширших критеріїв Rotterdam або Androgen Excess-PCOS Society [5], при цьому СПКЯ, визначений NIH 1990 р., є найпоширенішим [4]. Підвищений рівень поширеності СПКЯ з Роттердамськими критеріями пов'язаний з поширенням синдрому на жінок без документованої овуляторної дисфункції або гіперандрогенії, але з полікістозом яєчників [19].

Діагностичні критерії СПКЯ у дорослих сумнівні щодо до підлітків із кількох причин: ановуляторні цикли та пов'язані з ними порушення менструального циклу спостерігаються часто в цілком здорових підлітків; загальні ознаки гіперандрогенії в дорослих є менш достовірними щодо підлітків, оскільки гірсутизм перебуває у фазі розвитку, а акне є звичними для періоду пубертату; вимірювання концентрації тестостерону в підлітків є проблематичним, оскільки концентрація в сироватці крові збільшується протягом ановуляторних циклів; норми рівня андрогенів у дівчаток-підлітків є недостатньо надійними, і ступінь, в якому підлітковий гіперандрогенізм прогнозує гіперандрогенію дорослого, не відомий; морфологія полікістозних яєчників за стандартами дорослих є звичайним явищем у нормальних підлітків. Діагностичні критерії СПКЯ у підлітків були змінені та затверджені у 2015 р. на конференції, скликаній Педіатричним ендокринним товариством, з представниками міжнародної дитячої, дорослої та репродуктивної ендокринології, підліткової медицини та Товариства підліткової гінекології [23]. Визначення консенсусу прийнято широким міжнародним ендокринологічним об'єднанням у 2017 р. та більш широким міжнародним об'єднанням зацікавлених сторін у 2018 р. і загалом воно узгоджується з клінічними настановами Ендокринного товариства 2013 р. та думкою Американського коледжу акушерства та гінекології 2018 р. [1]. Існування фенотипу СПКЯ, при якому ожиріння супроводжується властивою гіперандрогенією яєчників за відсутності гірсутизму або акне та ановуляторних симптомів, ще не визначене. У разі виявлення ознак СПКЯ в підлітків фахівці стикаються з низкою труднощів, зумовлених особливостями функціонування репродуктивної системи дівчини під час пубертату. Ряд фахівців [20,46] для уникнення гіпердіагностики та невиправданих терапевтичних заходів схиляється до того, що

встановити діагноз СПКЯ можна тільки після 18 років, а до цього доцільно використовувати термін «СПКЯ, що формується».

Симптоми

Порушення менструального циклу.

Одним із важливих клінічних проявів СПКЯ є порушення менструального циклу — олігоменорея або аменорея. Однак у перші роки після менархе ановуляцію можна виявити у 40–50% дівчат [16]. Число овуляторних циклів поступово зростає від 20–25% у перший рік після менархе до 60–65% до п'ятого року, і ця ситуація, відображаючи становлення репродуктивної системи дівчини, не є патологією, якщо її розглядати окремо від інших критеріїв. Водночас число овуляторних циклів у жінок із діагностованим СПКЯ становить 30–32% [18]. Приводом для лікарської настороженості щодо молодих пацієнток має стати відсутність тенденції до формування стійкого регулярного менструального циклу протягом півтора-двох років після менархе.

Обстеження дівчинки-підлітка з менструальною дисфункцією спрямоване на те, щоб відокремити «функціональний» нерегулярний менструальний патерн незрілої гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі від великої кількості ендокринних та анатомічних аномалій, які можуть виявлятися в цій віковій групі. Оскільки позитивний зворотний зв'язок з естрогеном, що забезпечує овуляцію, часто відсутній у найближчому постменархальному періоді, нерегулярність менструального циклу є звичайним явищем (55% ановуляторних циклів у перший рік). При подальшому дозріванні гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної осі з'являється картина регулярних овуляторних циклів.

Гіперандрогенемія/гіперандрогенія. Основні клінічні прояви ГА при СПКЯ — різні варіанти андрогензалежної дермопатії: гірсутизм, акне та андрогенна алопеція. Поширеність акне серед підлітків досить велика і є найчастіше транзиторним явищем [56]. Набагато більшою ознакою ГА є гірсутизм, оцінений за шкалою Фрідмана. Лабораторна діагностика ГА часто буває утруднена: визначення одного тільки загального тестостерону без інформації про такі показники, як ССГ і/або вільний тестостерон, малоінформативне, у тому числі і через те, що надлишок тестостерону конвертується в більш біологічно актив-

ний дигідротестостерон (ДГТ). Варті довіри методи визначення цих параметрів знаходяться в стадії розробки [7]. У результаті проведення мультистероїдного аналізу у 20% дівчат із СПКЯ, що формується, виявлено підвищення андростендіону [39]. Можливо, однією з ланок цього механізму є надмірна маса тіла та збільшення рівня вільних жирних кислот, здатних призводити до активації 17,20-ліази та, як наслідок, синтезу андрогенів на шляху андростендіону, дегідроепіандростерону (ДГЕА) та тестостерону.

Традиційно одним із найважливіших критеріїв діагностики СПКЯ вважається зміна співвідношення лютеїнізуючого гормону (ЛГ) / фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) [37], тоді як дані Роттердамського консенсусу та американського Національного інституту охорони здоров'я його не включають. Порушення секреції гонадотропін-рилізінг-гормона призводить до відносного збільшення вивільнення ЛГ до ФСГ. Естроген яєчників відповідає за розвиток аномального механізму зворотного зв'язку, який спричинює збільшення вивільнення ЛГ. Зазвичай у здорових жінок співвідношення між ЛГ і ФСГ становить від 1 до 2. У жінок із СПКЯ це співвідношення стає зворотним і може досягати 2 або 3. Існує кілька ізоформ ЛГ, що відрізняються будовою бічних олігосахаридних ланцюгів і, як наслідок, рівнем біологічної активності.

По-справжньому інформативним маркером СПКЯ може бути рівень біоактивних форм ЛГ, а не його співвідношення з ФСГ [49]. Можливо, слід переглянути способи нормалізації співвідношення ЛГ/ФСГ.

Додатковим діагностичним критерієм може бути рівень антимюллерового гормону (АМГ) [52]. Синтез АМГ відбувається постійно в клітинах гранульози примордіальних фолікулів незалежно від дня менструального циклу. З віком пул фолікулів зменшується, і рівень АМГ знижується аж до невизначеного рівня в період менопаузи. На сьогодні визначення рівня АМГ визнано найоптимальнішим тестом оцінки оваріального резерву і предиктором менопаузи.

Ультразвукова діагностика. Ультразвукова картина СПКЯ — обсяг яєчника понад 10 см³, наявність (>12) рівновеликих кістозно-атрезуючих фолікулів [15]. Щоб правильно діагностувати СПКЯ, клініцисти мають виключити інші ендокринопатії (некласич-

на гіперплазія надниркових залоз, синдром Кушинга, андрогенпродукуючі пухлини, лікарсько-індукований надлишок андрогенів), що імітують СПКЯ. Клініцисти повинні виключити овуляторну дисфункцію, зумовлену іншими причинами, включаючи дисфункцію щитоподібної залози та гіперпролактинемію, а також вагітність у підлітків. За результатами проведених 11 досліджень (2961 випадок) дійшли висновку, що досягнуто оптимальної чутливості і специфічності у використанні показників >19 фолікулів [47].

Метаболічні порушення. Перші ознаки метаболічних порушень, які часто виявляються в пацієнтів із СПКЯ, можна визначити за допомогою традиційних фізикальних методів: визначення ІМТ, оцінки співвідношення обсягу талії та стегон, визначення товщини шкірної складки. Маркерами дисметаболічних станів при СПКЯ є такі показники: індекс F. Саго — менше 0,33; НОМА-ІR (індекс інсулінорезистентності — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) — понад 2,86 бала; гіперінсулінемія — понад 12,8 мкОд/мл і порушення ліпідного обміну (підвищення рівня загального холестерину та тригліцеридів, зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності [3,12,35].

Найдостовірнішими критеріями в диференційній діагностиці полікістозу яєчників, що формується, в юних пацієток є: поєднання ультразвукової (морфологічної) картини полікістозу яєчників, при зіставленні з гормональним профілем (співвідношення статевих гормонів і гіперандрогенії), динамікою становлення менструального циклу аменорея), на тлі дисметаболічних порушень (ожиріння, гіперінсулінізм, порушення толерантності до глюкози). Цікаво, що існують докази, які

вказують на можливий чоловічий еквівалент СПКЯ [24], що, як і класичний жіночий фенотип, заслуговує на своєчасне виявлення, щоб уникнути кардіометаболічних змін і, ймовірно, репродуктивних ускладнень.

Висновки

Клінічно СПКЯ є гетерогенним синдромом, який виявляється у всі періоди життя. Його поширеність у підлітків коливається від 11% до 17% залежно від використаних діагностичних критеріїв. Основним фізіологічним і патологічним механізмом СПКЯ є надлишок андрогенів. Це призводить до репродуктивних, метаболічних і косметичних змін, що негативно впливають на якість життя пацієнтів із СПКЯ. Надлишок андрогенів порушує розвиток фолікулів і спричиняє відкладення абдомінальної жирової тканини, викликаючи інсулінорезистентність і компенсаторний гіперінсулінізм, що зумовлює секрецію андрогенів яєчниками та наднирниками. Вплив на плід гіперінсулінемічного та гіперандрогенного середовища матки призводить до епігенетичних змін, які, на додаток до генетичного фону, надають схильність до розвитку метаболічних порушень у нащадків жінок із СПКЯ. Це є раціональною основою для пошуку СПКЯ в ранньому віці, що дасть змогу своєчасно діагностувати його уже в підлітковому віці. Не всі аспекти докладно висвітлені в цьому огляді через обмежений обсяг. Проблемні питання етіопатогенезу, ранньої діагностики, визначення клінічно значущих маркерів СПКЯ та його предикторів у пацієток підліткового віку потребують поглибленого вивчення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins-Gynecology. (2018). ACOG Practice Bulletin No. 194. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 131 (6): e157–e171. doi: 10.1097/AOG.0000000000002656.
2. Atkins D, Best D, Briss PA et al. (2004). Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 328 (7454): 1490.
3. Aversa A, La Vignera S, Rago R et al. (2020). Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Front. Endocrinol.* 11: 516. doi: 10.3389/fendo.2020.00516.
4. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS et al. (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2: 16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57.
5. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 89 (6): 2745–2749.
6. Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R et al. (2018). The risk of metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 88 (2): 169–184. doi: 10.1111/cen.13477.
7. Biro FM, Emans SJ. (2008). Whither PCOS? The challenges of establishing hyperandrogenism in adolescent girls. *J Adolesc Health.* 43: 103–105.

8. Bruns CM, Baum ST, Colman RJ, Dumesic DA, Eisner JR, Jensen MD et al. (2007). Prenatal androgen excess negatively impacts body fat distribution in a nonhuman primate model of polycystic ovary syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 31: 1579–1585. doi: 10.1038/sj.ijo.0803638.
9. Caanen MR, Peters HE, van de Ven PM et al. (2021). Anti-Müllerian Hormone Levels in Adolescence in Relation to Long-term Follow-up for Presence of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 106 (3): e1084–e1095. doi: 10.1210/clinem/dgaa949.
10. Chaudhary H, Patel J, Jain NK, Joshi R. (2021). The role of polymorphism in various potential genes on polycystic ovary syndrome susceptibility and pathogenesis. *J Ovarian Res*. 14 (1): 125. doi: 10.1186/s13048-021-00879-w.
11. Cioana M, Deng J, Nadarajah A et al. (2022). Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in Patients With Pediatric Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 1; 5 (2): e2147454. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47454.
12. De Zegher F, López-Bermejo A, Ibáñez L. (2018). Central obesity, faster maturation, and 'PCOS' in girls. *Trends Endocrinol Metab*. 29: 815–818. doi: 10.1016/j.tem.2018.09.005.
13. Dedov II, Andreeva EN, Karpova EA. (2009). Polycystic ovary syndrome. М.: ИТМ: 4–5. [Дедов ИИ, Андреева ЕН, Карпова ЕА. (2009). Синдром поликистозных яичников. Практические рекомендации для врачей. М.: ИТМ: 4–5].
14. Desai NA, Tiwari RY, Patel SS. (2018). Prevalence of polycystic ovary syndrome and its associated risk factors among adolescent and young girls in ahmedabad region. *Indian Journal of Pharmacy Practice*. 11: 119–125.
15. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E et al. (2011). Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 26: 3123–3129.
16. Diamanti-Kandarakis E. (2009). PCOS in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 24: 173–183.
17. Ehrmann DA. (2005). Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 352: 1223–1236.
18. Farooq R. (2018). Short Review on Polycystic Ovarian Syndrome. *Journal of Medicine*. 19: 49–53.
19. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW et al. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE / ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 97 (1): 28–38. e25.
20. Franks S. (2008). Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes*. 32: 1035–1041.
21. Glintborg D, Andersen M. (2017). Management of endocrine disease: morbidity in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 176 (2): 53–65.
22. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. (2019). Increased risk of thyroid disease in Danish women with polycystic ovary syndrome: a cohort study *Endocr Connect*. 8 (10): 1405–1415. doi: 10.1530/EC-19-0377.
23. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. (2015). 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*. 21: 11.
24. Hakim C, Padmanabhan V, Vyas AK. (2017). Gestational Hyperandrogenism in Developmental Programming. *Endocrinology*. 158 (2): 199–212. doi: 10.1210/en.2016-1801.
25. Joo YY, Actkins K, Pacheco JA et al. (2020). A Polygenic and Phenotypic Risk Prediction for Polycystic Ovary Syndrome Evaluated by Phenome-Wide Association Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 105 (6): 1918–1936. doi: 10.1210/clinem/dgz326.
26. Joshi B, Mukherjee S, Patil A, Purandare A, Chauhan S, Vaidya R. (2014). A cross-sectional study of polycystic ovarian syndrome among adolescent and young girls in Mumbai, India. *Indian J Endocrinol Metab*. 18: 317–324.
27. Khashchenko E, Vysokikh M, Uvarova E et al. (2020). Activation of Systemic Inflammation and Oxidative Stress in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome in Combination with Metabolic Disorders and Excessive Body Weight. *J Clin Med*. 9: 1399. doi: 10.3390/jcm9051399.
28. Kim J, Mersereau JE, Khankari N et al. (2016). Polycystic ovarian syndrome (PCOS), related symptoms / sequelae, and breast cancer risk in a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 27 (3): 403–414. doi: 10.1007/s10552-016-0716-7.
29. Koivuaho E, Laru J, Ojaniemi M et al. (2019). Age at adiposity rebound in childhood is associated with PCOS diagnosis and obesity in adulthood—longitudinal analysis of BMI data from birth to age 46 in cases of PCOS. *Int J Obes (Lond)*. 43 (7): 1370–1379. doi: 10.1038/s41366-019-0318-z.
30. Legro RS, Dodson WC, Gnatuk CL et al. (2012). Effects of gastric bypass surgery on female reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 97 (12): 4540–4548.
31. Littlejohn EE, Weiss RE, Deplewski D, Edidin DV, Rosenfield R. (2007). Intractable early childhood obesity as the initial sign of insulin resistant hyperinsulinism and precursor of polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 20: 41–51. doi: 10.1515/JPEM.2007.20.1.41.
32. Liu Q, Zhu Z, Kraft P, Deng Q, Stener-Victorin E, Jiang X. (2022). Genomic correlation, shared loci, and causal relationship between obesity and polycystic ovary syndrome: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *BMC Med*. 20 (1): 66. doi: 10.1186/s12916-022-02238-y.
33. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. (2010). The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 25 (2): 544–551.
34. MedlinePlus. (2020). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). URL: <https://medlineplus.gov>.
35. Melnik BC. (2018). Acne vulgaris: the metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol*. 36: 29–40. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.006.
36. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA et al. (2010). High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod*. 25: 2124–2131. doi: 10.1093/humrep/deq162.
37. Mitrašinović–Brulić M, Buljan M, Suljević D. (2021). Association of LH/FSH ratio with menstrual cycle regularity and clinical features of patients with polycystic ovary

- syndrome. *Middle East Fertil Soc J.* 26: 40. doi: 10.1186/s43043-021-00085-0.
38. MonDo. (2018). Monarch Disease Ontology release.
39. Moran C, Arriaga M, Arechavaleta-Velasco F, Moran S. (2015). Adrenal Androgen Excess and Body Mass Index in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 100 (3): 942–950. doi: 10.1210/jc.2014-2569.
40. Mumm H, Kamper-Jorgensen M, Nybo Andersen AM, Glintborg D, Andersen M. (2013). Birth weight and polycystic ovary syndrome in adult life: a register-based study on 523, 757 Danish women born 1973–91. *Fertil Steril.* 99: 777–782. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.004.
41. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health. (2013). Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE.
42. Naz MSG, Tehrani FR, Majid HA et al. (2019). The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed.* 17: 533–542. doi: 10.18502/ijrm.v17i8.4818.
43. NIH Office of Disease Prevention. (2012). Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. Expert Panel Guidelines on PCOS. URL: <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>.
44. Ollila MM, West S, Keinänen-Kiukaaniemi S et al. (2017). Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus—a prospective population-based cohort study. *Hum Reprod.* 32 (4): 968. doi: 10.1093/humrep/dex030.
45. Otaghi M, Azami M, Khorshidi A, Borji M, Tardeh Z. (2019). The association between metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 13 (2): 1481–1489. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.002.
46. Pasquali R. (2018). Contemporary approaches to the management of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 9: 123–134.
47. Rao P, Bhide P. (2020). Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Reprod Health.* 29 (14): 2633494120913032. doi: 10.1177/2633494120913032.
48. Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. (2017). 19 Development and Risk Factors of Type 2 Diabetes in a Nationwide Population of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 102 (10): 3848–3857. doi: 10.1210/jc.2017-01354.
49. Saadia Z. (2020). Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) — Obese vs. Non-Obese Women. *Med Arch.* 74 (4): 289–293. doi: 10.5455/medarh.2020.74.289-293.
50. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D et al. (2022). Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 23 (2): 583. doi: 10.3390/ijms23020583.
51. Sharma M, Khapre M, Saxena V, Kaushal P. (2021). Polycystic ovary syndrome among Indian adolescent girls — A systematic review and meta-analysis. *Nepal J Epidemiol.* 11 (3): 1063–1075. doi: 10.3126/nje.v11i3.38460.
52. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V et al. (2009). Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 94 (6): 1923–1930.
53. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezaki Y, Takai Y, Taketani Y. (2004). Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J.* 51 (2): 165–169.
54. The Endocrine Society. (2017). Endocrine Facts and Figures: Reproduction and Development. URL: https://endocrinefacts.org/wpcontent/uploads/Endocrine_Facts_Figures_Reproduction_and_Development.pdf.
55. Torchen LC. (2017). Cardiometabolic Risk in PCOS: More than a Reproductive Disorder. *Curr Diab Rep.* 17 (12): 137. doi: 10.1007/s11892-017-0956-2.
56. Williams RM, Ong KK, Dunger DB. (2013). Polycystic ovarian syndrome during puberty and adolescence. *Mol Cell Endocrinol.* 373: 61–67.
57. Zawadzki J, Dunaif A. (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. *Polycystic Ovary Syndrome.* Boston, MA: Blackwell Scientific: 377–384.
58. Zhao X, Jiang Y, Xi H, Chen L, Feng X. (2020). Exploration of the Relationship Between Gut Microbiota and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 80: 161–171. doi: 10.1055/a-1081-2036.

Відомості про авторів:

Сорокман Таміла Василівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

Хлуновська Людмила Юрївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0002-9285-2336>.

Попелюк Наталія Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, неонатології та перинатології Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0002-9034-744x>.

Стаття надійшла до редакції 28.01.2022 р., прийнята до друку 20.04.2022 р.