

Синдром гиперандрогении у девочек с ожирением

А.В. Солнцева, доцент, кандидат медицинских наук¹; А.В. Сукало, профессор, доктор медицинских наук²; О.Ю. Загребаева, врач-педиатр³
Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 1-ая кафедра детских болезней¹; НАН Беларуси²; УЗ «8-ая городская детская поликлиника»³

Контакты zagrebaevao@mail.ru

Тел. +375297530065

Резюме

В обзоре представлены данные, касающиеся проблемы ожирения и гиперандрогении у девочек. На основании представленных источников можно сделать вывод, что ожирение у девочек часто сопровождается явлениями гиперандрогенизма, что в дальнейшем может способствовать развитию СПКЯ.

Ключевые слова

Гиперандрогения, девочки, ожирение, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), преждевременное адренархе.

Resume

Solntsava A.V.¹, Sukalo A.V.², Zagrebaeva O.Y.³

Syndrome of hyperandrogenism in obese girls

Belorussian State Medical University¹

The National Academy of Sciences of Belarus²

8th State Paediatric Outpatient Clinic³

This article reports a data of obesity and hyperandrogenism in girls. On the basis of the presented research we can make a conclusion, that obesity in girls is often accompanied by phenomenon of hyperandrogenism that can cause PCOS in future.

Key words

Hyperandrogenism, girls, obesity, polycystic ovary syndrome (PCOS), premature adrenarche.

В настоящее время в большинстве стран отмечается прогрессирующий рост числа пациентов детского возраста с ожирением. За последние 30 лет количество детей с избыточной массой тела увеличилось втрое. Согласно данным международной рабочей группы по ожирению (The International Obesity Task Force) в мире более 22 миллионов детей в возрасте до 5 лет имеют избыточную массу тела или ожирение [2]. По результатам статистического опроса состояния здоровья англичан (The Health Survey for England) в 2008 году 21% мальчиков и 18% девочек в возрасте 11-15 лет страдали ожирением [3]. В США более 30% мальчиков и девочек страдают ожирением. Данные национальной программы антропометрии детей (The National Child Measurement Programme) показали наличие избыточной массы тела у одного из трех детей в возрасте 10-11 лет [4].

Детское ожирение сопровождается развитием серьезных осложнений, включая инсулинорезистентность, гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию, гиперандрогенизм. Избыточное количество жировой ткани может влиять на сроки наступления полового развития ребенка, гормональный баланс [5]. При абдоминальном ожирении наблюдается усиление продукции андрогенов. Гиперинсулинемия, связанная с ожирением, вносит вклад в развитие гиперандрогенемии. Инсулин может выступать в роли ко-гонадотропина, действуя на тека-клетки яичников; усиливать чувствительность надпочечников к действию адренокортикотропного гормона (АКТГ); вызывать гипофизарную гиперчувствительность к гонадотропин-рилизинг гормону, следствием чего является увеличение продукции лютеинизирующего гормона (ЛГ) [6]. Наблюдается гендерный «парадокс» взаимосвязи ожирения и гонадной дисфункции: у лиц мужского пола развивается гипогонадотропный гипоандрогенизм, женского – гипергонадотропный гиперандрогенизм. У мужчин при ожирении происходит снижение концентрации общего, а при дальнейшем нарастании массы тела и свободного тестостерона. В то же время наблюдается увеличение уровней эстрадиола плазмы, что играет

определенную роль в компенсаторном возрастании показателей ЛГ. При этом концентрация ЛГ плазмы остается нормальной или уменьшается. У женщин при ожирении возрастает частота спонтанных импульсов и амплитуда ЛГ [7].

Жировая ткань - эндокринный орган, секретирующий более 30 гормонов, которые участвуют в обменных и иммунных механизмах, действуя на местном и системном уровне. В настоящее время описаны следующие адипокины: лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ), васпин и др. Установлено, что ожирение сопровождается хроническим слабовыраженным воспалением жировой ткани [8, 9].

Одну из ключевых ролей в репродуктивной функции играет лептин, секретируемый адипоцитами [1]. Его уровень в крови прямо коррелирует с массой жировой ткани [10]. *In vitro* лептин способен ослаблять фосфорилирование инсулинового рецептора-1, усиливая его взаимосвязь с фосфотидил-инозитол киназой – 3. Таким образом, лептин может выступать в роли антагониста инсулина и играть важную роль в инсулинорезистентности при ожирении [11]. Участие лептина в формировании тяжелой инсулинорезистентности подтверждает обнаружение его рецепторов в поджелудочной железе (Wang et al. 1998) [12]. Уровень лептина существенно повышен при ожирении, формируя феномен «лептинорезистентности» [7, 13, 14].

В настоящее время дискутируется гипотеза о роли лептина в развитии синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и гиперандрогенизма [11]. Полагают, что данный адипокин может стимулировать выработку гонадотропин-рилизинг гормона и продукцию ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гипофизом. Синхронизация между секрецией ЛГ и лептина в средней и фолликулярной фазе менструального цикла была исследована у здоровых женщин. Отмечено, что лептин может регулировать подъемы концентраций ЛГ плазмы [11]. Spitzer

et al. (2001) сравнил уровни лептина, ЛГ и гликемии в группах женщин и девочек-подростков с ожирением и признаками гирсутизма (1-ая), ожирением и СПКЯ (2-ая), с нормальной массой тела и СПКЯ (3-я). Выявлено достоверное повышение уровней лептина в группе 1 по сравнению с пациентами без ожирения и СПКЯ ($p=0,0028$). Отмечена положительная взаимосвязь между концентрациями лептина и отношением объемов талии и бедер ($p=0,015$), тощачковым инсулином ($p=0,037$), индексами инсулинорезистентности ($p=0,014$), концентрациями ЛГ у пациенток групп 1 и 2. Не было обнаружено достоверной корреляции между уровнями лептина и концентрациями андростендиона, общего и свободного тестостерона у пациенток 1 и 2 групп [11]. По мнению Jahanfar et al. (2004) отсутствует взаимосвязь между показателями лептина и СПКЯ у женщин и девочек-подростков [15]. Согласно данным Laughlin et al. (1997) концентрации лептина положительно коррелировали с индексом массы тела (ИМТ) независимо от наличия СПКЯ [16].

Адипонектин является гликопротеином, физиологическое значение которого заключается в повышении чувствительности тканей к инсулину. При ожирении продукция этого адипокина снижена. Уменьшение секреции адипонектина рассматривается как ведущий фактор формирования инсулинорезистентности при ожирении. В настоящее время в литературе активно обсуждается вопрос о возможной связи адипонектина с СПКЯ и гиперандрогенизмом. Полагают, что данный цитокин является предиктором риска развития СПКЯ. Ardawi et al. (2005) и Carmina et al. (2005) обнаружили снижение уровней адипонектина у пациенток с СПКЯ с ожирением и нормальной массой тела [17, 18]. Ducluzeau et al. (2003) в своем исследовании установил отсутствие корреляции между ИМТ и СПКЯ [19]. По мнению Jensterle (2007) этот адипокин может использоваться только как маркер инсулинорезистентности при СПКЯ [20-22].

Секс-стероид-связывающий глобулин (СССГ) - гликопротеин, синтезирующийся в печени; обладает высокой аффинностью к андрогенам и

эстрогенам. В крови СССГ выступает в роли переносчика половых стероидов и регулирует их биоактивность [23]. По данным Sorensen et al. (2009) уровни СССГ отрицательно коррелируют с компонентами метаболического синдрома (ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией) ($p < 0,001$) и положительно - с чувствительностью к инсулину ($p < 0,001$) [24].

В работе Rieder et al. (2008) установлена взаимосвязь между показателями гиперандрогенемии с ИМТ ($p < 0,01$), окружностью талии ($p < 0,05$) у девочек. Ожирение и увеличенные уровни андрогенов плазмы оказывают негативный эффект на толерантность к глюкозе. Возникающая при ожирении гиперинсулинемия угнетает печеночную выработку СССГ, что приводит к увеличению свободного тестостерона плазмы. У девочек с ожирением и преждевременным адренархе (ПА), подростков с СПКЯ отмечаются более высокие значения инсулинорезистентности, большее снижение уровней СССГ и повышение концентраций андрогенов по сравнению со сверстницами с экзогенно-конституциональным ожирением [25].

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* Simó et al. (2012) доказал роль α -ФНО в снижении уровней СССГ при ожирении. Используя клеточную модель HepG2 было отмечено уменьшение продукции СССГ при добавлении к образцам α -ФНО ($p < 0,01$). При введении мышам трансперитонеально α -ФНО наблюдалось увеличение концентрации СССГ ($p < 0,01$) [26].

Антимюллеров гормон (АМГ) является маркером развития фолликулов. Этот гормон продуцируется в гонадах и его экспрессия важна для формирования репродуктивной системы. У плодов женского пола выделение АМГ гранулезными клетками происходит на поздних сроках гестации после потери чувствительности к нему Мюллерова протока. Уровни гормона прямо коррелируют с развитием преантральных и малых антральных фолликулов яичников с момента пубертата и до конца репродуктивного периода [27, 28].

В работе Park et al. (2010) была выявлена достоверная отрицательная связь АМГ и ИМТ у девочек-подростков с ожирением в отличие от сверстниц с нормальной массой тела ($p < 0,01$). Отмечена положительная корреляция

между концентрациями АМГ и уровнями андрогенов ($p < 0,01$) [29]. Pigny (2003) отметил, что уровни АМГ у подростков при СПКЯ с признаками гиперандрогенизма достоверно выше, чем в группе пациентов с СПКЯ и нормальными концентрациями андрогенов ($p < 0,001$) [30]. По данным Chen et al. (2008) существует отрицательная связь между показателями АМГ и ИМТ ($r = -0,213$; $p = 0,035$), индексом инсулинорезистентности (НОМА-IR) ($r = -0,213$; $p = 0,030$), положительная – АМГ и тестостерона ($p = 0,01$), свободных андрогенов ($p < 0,0001$). По мнению автора ожирение и инсулинорезистентность могут усиливать увеличение фолликулов яичников посредством дисрегуляции АМГ [31]. Piouka et al. (2009) подтвердил отрицательную взаимосвязь АМГ и ИМТ ($r = 0,310$, $p = 0,001$) [32].

Возможные механизмы, лежащие в основе взаимосвязи ожирения и более раннего наступления пубертата у девочек остаются неполностью раскрытыми (рис. 1 и 2). Полагают, что ожирение связано с преждевременной активностью гонадотропин-рилизинг гормона и центральной инициацией полового созревания [5]. Существует гипотеза (Frisch, 1984), согласно которой для наступления пубертата необходимо определенное количество жировой ткани, чтобы вызвать импульсную секрецию ЛГ (рис. 3) [7]. По мнению Ahima et al. (1997) при увеличении массы тела и количества жировой ткани, лептин сигнализирует центральной нервной системе о достаточном количестве энергетического депо для обеспечения усиленных потребностей репродуктивного периода. Следствием является увеличение продукции гипофизом гонадотропин-рилизинг гормона и наступление пубертата [7].

Избыточное (превышающее возрастные нормативы) увеличение массы тела в допубертатном периоде может явиться одним из предикторов дальнейшего развития ПА и гиперандрогенизма [33]. ПА - это появление оволосения в возрасте до 8 лет у девочек с синдромом гиперандрогенизма без признаков истинного полового развития и надпочечниковой дисфункции [34].

Согласно Charkaluk (2004) ПА чаще встречается у девочек с избытком массы тела и ожирением. При обследовании 187 девочек с преждевременным пубархе на фоне ожирения, установлена положительная корреляция дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) плазмы с ИМТ ($p=0,004$). Масса тела при рождении была ниже у пациентов с ПА и ожирением, чем в общей популяции ($p<0,01$) [35]. В работе Neville и Walker (2004) подтверждена большая частота развития ожирения и избыточной массы тела у девочек с ПА (65% от общего количества девочек) по сравнению с контролем (24%) ($p=0,01$). Доказано, что развитие данного синдрома возникает чаще у маловесных к сроку гестации (SDS массы меньше 10 перцентили) ($p<0,05$) и недоношенных детей (24%) по сравнению с популяцией детей родившихся в срок с нормальной массой тела (6,7%) ($p<0,001$). По мнению авторов сочетание ПА с ожирением является предиктором инсулинорезистентности в будущем [34]. Ретроспективный анализ показал связь ПА у девочек с низкой массой тела при рождении, что, согласно гипотезе Barker, является предиктором развития инсулинорезистентности и ожирения [36]. Механизмы, лежащие в основе данного феномена включают внутриутробную активацию стресс-зависимых факторов (АКТГ, кортизол), которую можно отметить и у недоношенных детей [36].

Гиперандрогенемия и ПА у девочек могут явиться предшественниками развития СПКЯ в репродуктивном периоде. СПКЯ отмечается у 7% пациенток репродуктивного возраста и является одной из наиболее частых эндокринопатий у женщин. При формировании синдрома важную роль отводят генетическим факторам и влиянию окружающей среды [37]. Существуют несколько подходов к установлению диагноза СПКЯ. Согласно NIH (National Institute of Child Health and Human Development Conference of PCOS) (1990) критериями СПКЯ являются: гиперандрогенизм и/или гиперандрогенемия, олигоовуляция, ультразвуковые (УЗИ) данные поликистоза яичников при исключении всех других известных причин. По Rotterdam Consensus (2003) необходимо наличие как минимум 2 из

следующих 3 критериев: клинического и/или биохимического гиперандрогенизма, олигоановуляции и поликистозных яичников по данным УЗИ при исключении других эндокринопатий. В 2006 году AE-PCOS (The Androgen Excess-PCOS) Society (2006) рекомендовало учитывать признаки клинического и/или биохимического гиперандрогенизма с олигоановуляцией и/или поликистозными яичниками, исключая другие заболевания, в качестве диагностических критериев СПКЯ [38-40].

По мнению Merino et al. (2011) при диагностике СПКЯ у девочек пубертатного возраста не следует использовать критерии, которые применяются у взрослых вследствие физиологической нерегулярности менструальных циклов и сниженной частоты овуляции. Поликистозные яичники являются довольно частой ультразвуковой находкой во время пубертата. По мнению автора, ключевым моментом в диагностике СПКЯ у подростков является гиперандрогенизм [38]. Hickey et al. (2010) при обследовании 244 девочек-подростков 4-5 стадии пубертата по Таннеру подтвердил, что критерии, используемые у взрослых при диагностике СПКЯ неприменимы в детском возрасте [39].

Rosenfield et al. (2007) в своем обзоре выделял факторы риска развития СПКЯ у девочек-подростков: врожденные вирилизирующие расстройства, маленькие и маловесные к сроку гестации новорожденные, преждевременное адренархе, атипичный преждевременный пубертат, ожирение с черным акантозом, метаболическим синдромом, псевдо-кушингоид, псевдо-акромегалия [40].

По данным Chhabra (2005) у девочек-подростков с ожирением и гиперандрогенизмом отмечается нечувствительность гонадотропин-рилизинг гормона по механизму отрицательной обратной связи к эстрадиолу и прогестерону, что служит основой для его аномальной пульсации и возможного развития СПКЯ [41].

Silfen (2003) показал, что при гиперандрогенизме и ожирении у девочек имеет место снижение чувствительности к инсулину и дислипидемия

(увеличение уровней общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)). Автор сравнил группу девочек-подростков с СПКЯ и ожирением (группа 1) со сверстницами с нормальной массой тела на фоне СПКЯ (группа 2) и с ожирением без признаков СПКЯ (группа 3) [42]. Установлено, что уровни ЛГ, тестостерона, дигидротестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭАС), СССГ были выше у девочек с СПКЯ с нормальной массой тела, по сравнению со сверстницами группы 1 ($p < 0,05$). Отмечено увеличение показателей ЛГ, андрогенов, ДГЭАС у пациенток с ожирением относительно контрольной группы ($p = 0,001$). Уровни инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и инсулиноподобный фактор роста -1-связывающего белка (ИФРСБ-1) были выше в группе 2 по сравнению с 1 и 3 группами ($p < 0,01$). Сравнивая метаболические нарушения, автор отметил увеличение уровней ОХ, ТГ, ЛПНП и уменьшение – ЛПВП в группе с ожирением и СПКЯ. Более высокие значения инсулина были выявлены в группе с ожирением и СПКЯ ($p = 0,001$). Данные исследования говорят о выраженной дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и подтверждают различия функционирования системы ИФР у подростков с СПКЯ и нормальной массой тела [42, 43].

Xiang et al. (2012) выявил повышение атерогенных фракций липопротеидов у пациенток с СПКЯ ($p < 0,05$). Соотношения ТГ/ЛПВП, ТГ/ЛПНП и ЛПНП/ЛПВП были прямо пропорциональны индексу инсулинорезистентности ($p < 0,05$) [44].

В исследовании Huang et al. (2010) распространенность предиабета, инсулинорезистентности, дислипидемии и метаболического синдрома у девочек с СПКЯ и избытком массы тела была достоверно выше, чем у сверстниц со сходной массой тела без признаков СПКЯ ($p < 0,5$). Автор отмечал, что у подростков с СПКЯ возрастает вероятность метаболических нарушений по сравнению с группой контроля. При этом избыточная масса

тела способствует более быстрой и выраженной манифестации данных состояний [45].

В анамнезе у родственников первой степени родства девочек с ПА чаще отмечается наличие сахарного диабета 2 типа (11,6%) и нарушения толерантности к углеводам (23,3%) по сравнению с общей популяцией (2,5% ($p < 0,001$) и 7,5% ($p < 0,001$) соответственно) [46].

По данным Remer et al. (1999) связь ожирения с синдромом гиперандрогенизма подтверждается ролью избыточной массы тела в стимуляции надпочечниковой андрогенной секреции. При обследовании 42 детей в возрасте 3-18 лет, отмечена положительная корреляция концентрации ДГЭАС в моче с уровнем ИМТ у детей вне зависимости от стадии пубертата ($p < 0,05$) [47]. У взрослых данной взаимосвязи не выявлено (Forbes, 1989) [33].

McKune (2010) показал достоверную связь между уровнями андростендиона слюны и ИМТ ($r = 0,45$, $p = 0,03$), количеством жировой ткани ($r = 0,40$, $p = 0,05$) у девочек с ожирением [48].

Laughlin et al. (1997) при изучении 32 женщин и девочек-подростков с СПКЯ на фоне ожирения установил, что уровни 17-гидроксипрогестерона, андростендиона, тестостерона и эстрадиола были достоверно выше по сравнению с группой контроля без ожирения ($p < 0,01$). Отмечено повышение 24-х часовой пульсации ЛГ ($p < 0,0001$), двукратное увеличение отношения ЛГ/ФСГ ($p < 0,001$) и нормальные уровни ФСГ у пациенток с СПКЯ [16].

В исследованиях *in vitro* Hines GA et al. (2001) было продемонстрировано, что усиленная продукция андрогенов надпочечников контролируется инсулином и ИФР-1, уровни которых возрастают при ожирении [49]. Zhang (1997) предположил, что ИФР-1 может служить инициатором адренархе. При исследованиях *in vivo* и *in vitro* была подтверждена роль данных гормонов в патогенезе ПА и СПКЯ [50]. Подобные клинические наблюдения показали, что гиперинсулинемия, сниженные уровни ИФРСБ-1 и отрицательная связь между ИФРСБ-1 и адренокортикотропным гормоном (АКТГ)-

стимулированными андрогенами являются характерными для девочек с ПА и женщин с СПКЯ [51]. В исследовании Güven (2005) было отмечено, что уровни ИФРСБ-1 у девочек с ПА были ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Наблюдалась отрицательная взаимосвязь уровней лептина и ИФРСБ-1 ($r = -0,64$, $p < 0,05$). Концентрации сывороточного лептина были связаны с ИМТ, показателями базального и стимулированного 17-гидроксипрогестерона ($p = 0,019$) [52].

В экспериментальных исследованиях Poretsky (1999) доказал, что инсулин и ИФР-1 стимулируют овариальный и надпочечниковый стероидогенез (рис. 4) [53, 54]. Miriam et al. (2002) изучал гормональные показатели 17 девочек допубертатного периода с ПА и ожирением. Уровни свободного ($1,5 \pm 0,7$ нг/мл) и общего ($291,2 \pm 133,0$ нг/мл) ИФР-1 были достоверно выше, чем в группе контроля ($0,6 \pm 0,3$ нг/мл и $179,6 \pm 54,7$ нг/мл соответственно) ($p < 0,01$). Отмечены более высокие концентрации ДГЭАС ($64,9 \pm 34,1$ мкг/дл и $30,9 \pm 17,5$ соответственно) и тестостерона ($6,1 \pm 3,9$ и $3,9 \pm 1,0$ нг/дл соответственно) у девочек с ПА относительно здоровых сверстниц ($p < 0,05$). Наблюдалась прямая связь андростендиона со свободным и общим ИФР-1 ($r = 0,50$; $p < 0,05$), и обратная – с ИФРСБ-1 ($r = 0,52$; $p < 0,05$). По мнению автора, данные результаты подтверждают возможную роль ИФР-1 в патогенезе гиперандрогенемии при ПА и СПКЯ [42, 43].

Существует гипотеза, согласно которой инсулин представляет регуляторный фактор овариальной андрогенной секреции. Li H (2012) исследовал эффект инсулина на экспрессию рецепторов стероидогенных ферментов (P45_{scc} и CYP17) у крыс с поликистозом яичников. При введении инсулина установлено усиление биосинтеза андрогенов, аномальная секреция эстрогенов и экспрессия P45_{scc} и CYP17 текальных и стромальных клеток яичников крыс. Гиперинсулинизм является фактором, стимулирующим стероидогенные ферменты, вызывающие усиленную конверсию прогестерона в андростендион, и далее – в тестостерон [55].

При использовании в терапии ПА бигуанидов происходит снижение массы тела, нормализация уровня липидов и чувствительности к инсулину, предотвращение перехода в СПКЯ, что подтверждает вклад в патогенез гиперандрогемии гиперинсулинизма [56].

В исследовании McCartney (2006) показано, что девочки с ожирением подвержены большему риску развития гиперандрогенизма по сравнению со сверстницами с нормальной массой тела. Выявлена взаимосвязь между ИМТ и показателями общего тестостерона ($r=0,59$; $p<0,0001$) и СССГ ($r=0,69$; $p<0,0001$) у девочек с ожирением. Уровень свободного тестостерона был увеличен в 3 раза у пациенток с ожирением по сравнению с группой контроля ($p<0,0001$). Отмечена взаимосвязь ИМТ и инсулина ($r=0,52$; $p<0,0001$), положительная корреляция между уровнями инсулина, ЛГ и свободного тестостерона ($r=0,45$ и $0,44$ соответственно, $p<0,0001$). Не обнаружено корреляции между ИМТ и уровнями ЛГ, что может быть объяснено значительной вариабельностью концентраций гормона в периоде пубертата или погрешностями забора [33].

В более поздней работе McCartney et al. (2009) представил данные о снижении ночной секреции ЛГ у девочек с ожирением возраста препубертата и раннего пубертата с ожирением и увеличение – при стадии Таннер 4-5 [57]. Wabitsch et al. (1995) наблюдал повышение уровней тестостерона и инсулина, снижение концентрации СССГ у девочек-подростков с ожирением. Автор отметил положительную взаимосвязь между ИМТ и уровнями свободных андрогенов и отрицательную - между ИМТ и СССГ. После нормализации массы тела выявлено уменьшение концентрации инсулина, андрогенов, соотношения ЛГ/ФСГ и повышение - СССГ [58].

По данным Virkebaek et al. (2010) у девочек с избыточной массой тела при ее редукции наблюдалось значительное увеличение концентрации ФСГ, сохранение уровней ЛГ, уменьшение соотношения ЛГ/ФСГ и уровней тестостерона [59].

Исследователи из Германии Reinehr, T; Roth, C.L.; Andler, W. (2005) установили, что, по сравнению со сверстницами с нормальной массой тела, у девочек с ожирением вне зависимости от стадии пубертата уровни тестостерона были увеличены 1,75-4 раза, при сниженной концентрации СССГ на 26-44% [60].

В исследовании LaZovic et al. (2007) изучалась группа пациенток с ожирением и СПКЯ (1-ая), избыточной (2-ая), и нормальной массой тела (3-я). В группе 1 выявлена положительная корреляция между ИМТ и уровнями андрогенов ($p < 0,01$), между концентрациями лептина и андростендиона ($p < 0,01$). Отмечена отрицательная корреляция между уровнями лептина и ЛГ у пациенток с ожирением ($p < 0,01$) [61].

Rosenfield и Bordini (2010) полагали, что влияние ожирения на наступление пубертата не столь однозначно. Авторы исследовали гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось девочек пубертата и перипубертата с нормальной и избыточной массой тела [7, 62]. Было выявлено снижение секреции ЛГ (наиболее раннего гормонального признака полового созревания) у девочек раннего пубертата с ожирением (отсутствии менархе и степень развития молочных желез 3 по Таннеру). При обследовании девочек 6-8 лет с ожирением и медленно прогрессирующим преждевременным половым развитием (степень развития молочных желез 3 по Таннеру), была выявлена супрессия секреции ЛГ во время сна, как и у сверстниц с нормальной массой тела. При введении аналога гонадотропин-рилизинг гормона отмечался пубертатный выброс ЛГ. Уровни эстрадиола и тестостерона соответствовали норме. Супрессия гонадотропинов, по мнению авторов, во время сна должна явиться причиной задержки пубертата [7].

По данным Sudi et al. (2001) при снижении массы тела у девочек-подростков, отмечается уменьшение уровней инсулина, лептина и тестостерона [63].

По результатам исследований Garcia-Rudaz (1998) и Veldhuis (2001) девочек-подростков с гиперандрогенизмом выявлены увеличения базальных уровней ЛГ плазмы [64, 65]. De Simone et al. (2001) при обследовании 29 девочек 12,6-

16,9 лет с ожирением (ИМТ 30.51+/-1.86) обнаружил отрицательную корреляцию между количеством висцеральной жировой ткани, отношением объема талии к объему бедер и уровнем СССГ, положительную – с концентрацией тестостерона [66].

Заключение

Таким образом, ожирение у девочек часто сопровождается явлением гиперандрогенизма, что в последующем может способствовать развитию СПКЯ, который сопровождается рядом метаболических и гормональных нарушений. Влияние избытка гормонов на дальнейшую репродуктивную функцию значительно: СПКЯ является одной из причин бесплодия у женщин.

Однако существующие неоднозначные заключения разных авторов о роли лептина, адипонектина, инсулина, АМГ, ЛГ в патогенезе гиперандрогении при ожирении требуют проведения дальнейших исследований.