

33. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C.M. Anti-inflammatory and antiplatelet effect of Amtolmetin Guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug // *Arzneim. Forsch. Drug. Res.* – 2001. – Vol. 51. – P. 737-742.

34. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L., et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated

with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 719-726.

Координаты для связи с авторами: Алексеенко Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-40-92-61, e-mail: sa.alexeenko@gmail.com; Сивак Мария Алексеевна – аспирант кафедры госпитальной терапии ДВГМУ, тел. +7-909-840-53-83, e-mail: marias-88@mail.ru.



УДК 618.11-002.191-036-07-08

Е.Л. Сухоносова

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГНЕЗ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: rec@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Синдром поликистозных яичников является одной из самых частых эндокринопатий у женщин репродуктивного возраста. Частота его составляет около 30 % среди гинекологических больных, а в структуре эндокринного бесплодия достигает 75 %. В статье освещаются современные концепции патогенеза СПКЯ, обсуждаются вопросы диагностики и терапии. Освещается необходимость этапного лечения пациенток с СПКЯ – коррекции гормональных и эндокринных нарушений с момента установления диагноза, нормализации менструального цикла, при необходимости – терапия эндокринного бесплодия.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, эндокринное бесплодие, инсулинорезистентность, гиперандрогения, антимюллеровый гормон, стимуляция овуляции.

E.L. Sukhonosova

CURRENT APPROCHES OF THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND THERAPY

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The polycystic ovary syndrome is one of the most frequent endocrinopathies of women of reproductive age. Periodicity of it includes 30 % among gynecological patients, and 75 % in the structure of endocrine sterility. The article presents current approaches to pathogenesis, diagnostics and therapy. In addition, it covers the need of the level therapy for patients – correction of hormone and endocrine disruption from the moment of the diagnosis's determination, normalization of menstrual cycle and therapy of endocrine sterility if it is necessary.

Key words: polycystic ovary syndrome, endocrine sterility, insulin resistance, hyperandrogenism, antiallergy hormone, stimulation of ovulation.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это гетерогенное заболевание, связанное с патологией структуры и функции яичников, что проявляется гиперандрогенией (ГА), ановуляцией и эхографическими признаками поликистозных яичников (ПКЯ).

СПКЯ является одним из наиболее частых эндокринно-метаболических нарушений менструальной и репродуктивной функций, затрагивая 30 % женской популяции фертильного возраста, а также является ведущей причиной ановуляторного бесплодия (достигает 75 %), кожных проявлений гиперандрогении (ГА) – гирсутизм, акне, себорея, алопеция. На сегодняшний день, СПКЯ признан составной частью метаболического синдрома (МС), который является основой развития

серьезных метаболических, сердечно-сосудистых (сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и ишемическая болезнь сердца (ИБС) с семикратным риском развития инфаркта миокарда) и онкологических осложнений (по данным систематического обзора, вероятность рака эндометрия у больных СПКЯ в 3 раза больше, чем в популяции) [6, 11, 27, 30, 35, 36]. Имеются данные, что у многих пациенток с СПКЯ есть признаки оксидантного стресса, хронический провоспалительный статус, снижение кардиореспираторной функции, активация факторов свертывания крои, которые дополнительно повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [19, 23, 39].

Изучение вопроса началось с работы I.F. Stein и M.L. Leventhal (1935), которые описывали синдром как сочетание бесплодия, аменореи, увеличенных яичников, гирсутизма и ожирения. Но несмотря на многочисленные исследования, патогенез СПКЯ до настоящего времени до конца не изучен. В основе большинства концепций патогенеза лежит представление о врожденном характере данного заболевания [10, 25, 36].

Первая патофизиологическая теория была сформулирована в 80-е годы прошлого века S. Yen и соавт. Согласно данной концепции, в основе развития СПКЯ лежит расстройство ритма секреции гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ), приводящее к повышению соотношения ЛГ/ФСГ и соответственно к яичниковой ГА. По мнению авторов, это расстройство функционально и связано с избыточной массой тела в период адrenaрхе. Физиологическое повышение синтеза андрогенов надпочечниками в этот период на фоне ожирения приводит к гиперэстрогении за счет увеличения периферической конверсии андрогенов в эстрогены, главным образом в печени и жировой ткани. Повышение уровня эстрогенов, и, прежде всего, эстрона, приводит к гиперсенситизации гонадотрофов гипофиза к ГнРГ и по механизму обратной связи – к увеличению продукции гипоталамусом ГнРГ. В результате возрастает выработка ЛГ, приводя к гиперплазии тека-клеток и стромы, и повышается выработка яичниковых андрогенов, что препятствует нормальному росту фолликулов и способствует их кистозной атрезии. Возникающая относительная недостаточность ФСГ приводит к недостаточной секреции ФСГ-зависимой ароматазы в гранулезных клетках, что нарушает конверсию андрогенов в эстрогены и усугубляет ГА. Возросший пул андрогенов в периферических тканях вновь конвертируется в эстрон и порочный круг замыкается. Но остается неясен механизм повышения ЛГ у пациенток без ожирения в период адrenaрхе. А у трети пациенток с СПКЯ уровень гонадотропинов может быть в пределах нормы, но при этом отмечается повышенная чувствительность тека-клеток к нормальной концентрации ЛГ [5, 12].

После выявления инсулинорезистентности (ИР) у большинства пациенток с СПКЯ, была выдвинута концепция, где исходным толчком к формированию синдрома является именно ИР, врожденная (генетически обусловленная) или приобретенная. Причем, ИР при сохраненной функции поджелудочной железы вызывает компенсаторную гиперинсулинемию (ГИ) [19, 22, 26, 33]. Сам феномен ИР при СПКЯ заключается в снижении чувствительности к инсулину периферических тканей, при сохранении чувствительности к стимулирующему влиянию инсулина и инсулиноподобных факторов роста (ИПФР) на ткань яичника. Во-первых, это может быть обусловлено способностью инсулина перекрестно реагировать с рецепторами к ИПФР-1 в яичниках. Во-вторых, инсулин может действовать косвенно путем снижения интрафолликулярного уровня протеина, связывающего ИПФР-1, при этом возрастает содержание интрафолликулярной концентрации свободного ИПФР-1, который индуцирует образование рецепторов к ЛГ в андрогенпродуцирующих клетках яичника. Кроме того, ИР и компенсаторная ГИ приводит к снижению синтеза в печени глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что приводит к повышению уровня свободных андро-

генов в крови (особенно, тестостерона). Однако, и данная теория имеет свои недостатки: ИР в общей популяции встречается у 10-25 % женщин, но не у всех из них имеется СПКЯ, также как и не у всех пациенток с СПКЯ обнаруживается ИР [1, 6, 11, 20, 37, 38].

Существует также теория первичной надпочечниковой ГА, как центрального генеза – вследствие хронического стресса или врожденных нарушений, так и периферического – нарушение работы ферментных систем, отвечающих за конечные этапы синтеза кортизола (К). Механизм развития ГА при этом следующий: дефект ферментов 21- или 11-гидроксилаз приводит к снижению синтеза К, что по механизму обратной связи приводит к компенсаторному повышению АКТГ и накоплению предшественника 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), который является субстратом для синтеза андрогена ДГЭА. Сочетанную яичниковую и надпочечниковую ГА объясняют повышенной активностью цитохрома P450c17a, присутствующего как в яичниках, так и в надпочечниках. Этот цитохром обладает активностью 17a – гидроксилазы и C17, 20-лиазы, и превращает прегненолон и прогестерон в андрогены – ДГЭА и андростендион соответственно. На сегодняшний день, точно не установлено, что является причиной повышения активности цитохрома – наличие дефекта в его структуре, или действие ГИ.

Согласно данным Международной конференции (*Роттердамский консенсус, 2003*), диагноз СПКЯ может быть выставлен при сочетании двух из трех диагностических критериев: олиго-/ановуляция (менее 9 овуляторных менструальных циклов за год), ГА (клинически или биохимически подтвержденная), эхографические признаки ПКЯ (увеличение яичников более 10 см³, множественные (>10) анэхогенные фолликулы d 4-9мм). Однако, данное заболевание необходимо дифференцировать с врожденной гиперплазией надпочечников, андрогенпродуцирующими опухолями яичников и надпочечников, гиперпролактинемией, синдромом Иценко-Кушинга, акромегалией, гипотиреозом, побочными эффектами при лечении андрогенами [7, 8, 13, 18, 36]. Кроме того, существуют официально признанные фенотипы СПКЯ, разработанные специальной группой экспертов под эгидой Национальных институтов здоровья США в декабре 2012 г. (NIH Evidence-based Methodology Workshop): ГА + овуляторная дисфункция; ГА + ПКЯ (эхографические признаки); овуляторная дисфункция + ПКЯ (эхографические признаки); ГА + овуляторная дисфункция + ПКЯ (эхографические признаки) [5, 7, 9, 32].

В 2013 г. группа экспертов предложила разделять «Метаболически здоровый СПЯ» (metabolically healthy polycystic ovary syndrome (МН-PCOS)) и «Метаболически нездоровый СПЯ» (metabolically unhealthy PCOS (МУ-PCOS)). С этой целью они использовали простые диагностические методы: измерение индекса массы тела (ИМТ), соотношения окружность талии/окружность бедер и индекса висцерального жира (visceral adiposity index (VAI)). По мнению исследователей, VAI лучше всего подходит для выделения пациенток с МУ-PCOS, как в клинической практике, так и в популяционных исследованиях, т. к. он является хорошим индикатором наличия ИР и кардиометаболического риска у пациенток с олиго-/ановуляцией при СПКЯ. Полученные данные указывают на необходимость выделения двух дополнительных фенотипов

СПКЯ: (1) фенотип, при котором преобладают репродуктивные нарушения и (2) фенотип, при котором на первый план выходят метаболические нарушения, во многом связанные с наличием ГА и ИР у этих пациенток [19, 22, 23, 26, 33].

У пациенток с сохраненным менструальным циклом или олигоменореей определение содержания гормонов проводится на 3-5 день цикла, при аменорее – в любой день цикла. У 70-95 % пациенток выявляется нарушение соотношения ЛГ/ФСГ $> 2-2,5$ (так называемый «гонадотропный индекс») – это базовый признак СПКЯ. Эстрадиол в плазме находится в пределах нормы или несколько повышен, прогестерон, в результате отсутствия желтого тела, соответствует ранней фолликулярной фазе [2, 4, 7, 15].

У 30 % пациенток с СПКЯ умеренно повышен уровень пролактина (более 700 мМЕ/л), особенно в позднюю фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла. Умеренная гиперпролактинемия (ГПр) и повышение ЛГ могут быть вызваны снижением тормозящего допаминового влияния. Для исключения органической причины ГПр показана обзорная краниография или МРТ головного мозга, ЭЭГ (регистрируются изменения, характерные для нарушения функции гипоталамического отдела головного мозга), консультация невропатолога, окулиста [2, 4, 7, 15].

Антимюллеровый гормон (АМГ) – у здоровых женщин он вырабатывается в гранулезных клетках преантральных и небольших антральных фолликулов. По мере роста фолликулов продукция АМГ снижается. При СПКЯ имеется гиперпродукция АМГ, что приводит к нарушению фолликулогенеза (остановку развития доминантного фолликула) и изменению стероидогенеза в яичниках, за счет повышения секреции андрогенов. Незрелый фолликул вырабатывает ингибин, который тормозит выброс ФСГ [14, 15, 34]. Причина гиперпродукции АМГ при СПКЯ в настоящее время остается невыясненной. Имеются исследования, согласно которым уровень АМГ может являться маркером степени овуляторной дисфункции при СПКЯ [3, 17, 34].

Проведение исследования андрогенов – свободного тестостерона, ДГЭА-сульфата, 17-оксипрогестерона – целесообразно с целью установления «безгирсутной» формы СПКЯ (асимптоматической или «лабораторно-выраженной» ГА). Наблюдается увеличение уровня общего и свободного тестостерона (более 2,5 нмоль/л), 17-ОН-прогестерона, при нормальном содержании ДГЭА-S. Для исключения надпочечниковой ГА возможно проведение пробы с дексаметазоном – если уровень андрогенов снижается на 25 %, ГА имеет яичниковое происхождение. После проведения пробы необходимо также выполнить УЗИ или МРТ надпочечников [7, 13-16, 18].

Оценка метаболических нарушений крайне необходима, особенно при наличии семейных факторов риска (СПКЯ у близких родственников, СД 2-го типа, АГ, дислипидемия и т. д.). Для выявления ИР используют определение уровня глюкозы в плазме венозной крови и иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак или проведение стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). При повышенной массе тела 31 % больных с СПКЯ имеют положительный глюкозо-толерантный тест, 7,5 % – СД. В случае нормы ПГТТ предлагается повторять тест каждые 2 года

(чаще – при высоком риске), а при нарушении толерантности к глюкозе – ежегодно, для контроля терапии. В последнее время, более перспективным исследованием является определение индекса НОМА (Homeostatic Model Assessment) = инсулин натощак * глюкоза натощак/22,5. Повышение индекса $> 2,5$ свидетельствует об ИР [2, 7, 8, 15, 19, 21].

Биопсия эндометрия выполняется женщинам с ациклическими маточными кровотечениями в связи с большой частотой ГППЭ и высоким риском рака эндометрия на фоне СПКЯ. Наиболее предпочтительным и более щадящим является метод мануальной вакуум-аспирации (МВА), который показан женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность. Показанием к выскабливанию полости матки являются эхографические признаки ГППЭ (М-эхо более 15 мм и гиперэхогенность эндометрия нормальной толщины 6-8 мм) даже при отсутствии клинических проявлений [2, 35, 36].

Вопросы лечения СПКЯ остаются весьма актуальной проблемой. Основные цели терапии – нормализация стероидогенеза в яичниках, что приводит к устранению ановуляции, снижению ГА и предупреждение развития поздних осложнений СПКЯ (МС, рака эндометрия).

При наличии ожирения первый этап лечения – нормализация массы тела (достигается снижением общей калорийности пищи до 1 500-2 000 ккал/сут., физическими тренировками), что не только приводит к нормализации углеводного и липидного обмена, но и способствует снижению ЛГ на фоне уменьшения ИР [7]. При неэффективности диетотерапии используется медикаментозное коррекция ожирения «блокаторами жира» (Орлистат) [13].

Вторым этапом лечения является – коррекция ИР и ГИ (при отсутствии эффекта от диетотерапии). С этой целью используют инсулинсенситайзеры, которые повышают чувствительность периферических тканей к инсулину, тем самым снижая ГИ, а также они повышают продукцию ГСПС, что снижает концентрацию свободных фракций тестостерона. Наиболее распространенным препаратом является метформин (Сиофор, Глюкофаж) в дозе по 500 мг 3 раза в сутки, курсами 3-6 месяцев, при ожирении – по 850 мг 2 раза в сутки. Согласно последним данным, использование метформина в качестве терапии первой линии показан при наличии СД 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе (когда не удается достичь снижения массы тела с помощью диеты и физических занятий), непереносимости гормональных контрацептивов (ГК), участии женщины в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [6, 21, 22, 24, 26, 28, 29, 30, 38].

Экспертная группа Эндокринологического общества рекомендует именно ГК в качестве терапии первой линии для лечения менструальных нарушений и ГА в виде гирсутизма/акне при СПКЯ, что позволяет лечить эти проблемы одновременно. Международное общество по ГА и СПКЯ в своих рекомендациях отдает предпочтение ГК, в состав которых входят прогестагены с антиандрогенными свойствами (ципротерон ацетат, дроспиренон), которые подавляют продукцию ЛГ, нормализуя соотношение ЛГ/ФСГ, и повышают продукцию ГСПС. ГК назначаются в виде монотерапии при незначительном гирсутизме, при олиго-/аменорее для регуляции менструального цикла, а при

умеренном/тяжелом гирсутизме – ГК в комбинации с антиандрогенами. При невозможности использования эстрогенсодержащих препаратов используют спира-нолактон (верошпирон) по 150-300 мг/сутки во 2-ю фазу менструального цикла (т. к. в непрерывном режиме возможны маточные кровотечения) или андрокур (антиандроген), в дозе 50 мг/сутки с 5-го по 14-й день менструального цикла [13, 15, 23, 29].

В случае сохранения ановуляторного бесплодия дополнительно проводится стимуляция овуляции, хотя предшествующая терапия антиандрогенами увеличивает процент положительных результатов при стимуляции овуляции и процент беременностей. Кломифен цитрат (кlostилбегит) снижает влияние эстрогенов на гипофиз и способствует повышению продукции ФСГ, имеются данные о возможном снижении уровня ИПФР-1 и тестостерона. Назначают препарат с 5-го по 9-ый день цикла в дозе 100-150 мг/сутки, под контролем фолликулогенеза (УЗИ на 13-15 день цикла для определения наличия доминантного фолликула диаметром не менее 18 мм и М-эхо не менее 10 мм) [10, 16]. Овуляция на фоне терапии кломифеном развивается у 80% пациенток, беременность – у 65 %. При ановуляции в течение 3 циклов (кломифенрезистентность) проводят изолированную терапию препаратами гонадотропных гормонов – Гонал-Ф, Пурегон, Прегнил [4, 10]. Имеются специфические критерии кломифен-резистентности: возраст женщины более 30 лет, ИМТ>25, объем ПКЯ>20см³, ЛГ>15 МЕ/л, уровень эстрадиола более 150 пмоль/л [7, 9, 10].

В связи с антиэстрогенным эффектом кломифена, возможно недостаточное количество цервикальной слизи в преовуляторный период, что может затруднять пенетрацию сперматозоидов через нее, и приводить к снижению пролиферативных процессов в эндометрии, что затрудняет имплантацию яйцеклетки. Поэтому эффект кломифена выше в индукции овуляции, чем в наступлении беременности. Для устранения нежелательных эффектов, рекомендуется применять дополнительно натуральные эстрогены: прогестина 2-4 мг с 9-го по 14-й день цикла; при недостаточности лютеиновой фазы – гестагены с 16-го по 25-й день.

У пациенток с ИР независимо, от массы тела, все методы стимуляции овуляции проводятся на фоне терапии метформином, что повышает индукцию овуля-

ции и частоту наступления беременности. На фоне беременности метформин отменяется, но продолжается прием гестагенов до 14-16-й недели, для профилактики раннего прерывания беременности.

При выявлении сопутствующей СПКЯ функциональной ГПР и/или надпочечниковой ГА (у пациенток с нормальной массой тела) любой метод стимуляции овуляции необходимо проводить на фоне приема агонистов дофамина (достинекс, бромкриптин) в дозировках 1,25-2,2 мг/сут. и/или дексаметазона (0,25 мг/сут.), либо метилпреднизалона (4 мг/сут.).

Хирургическое лечение подразумевает лапароскопическую диатермию или лазерный «дриллинг». Овуляция после операции восстанавливается у 90 % пациенток, беременность в ближайшие месяцы наступает примерно у 80 %.

При отсутствии эффекта от проводимой терапии в течение 12 месяцев или наличии сопутствующих факторов бесплодия (трубный, мужской и т. д.) показано проведение ЭКО. Выбор протокола стимуляции суперовуляции должен быть индивидуален и строго обоснован в каждом конкретном случае [10, 21].

Таким образом, симптомы СПКЯ можно распознать уже через 2-3 года после менархе. Диагностика СПКЯ включает в себя лабораторно-инструментальные методы, призванные подтвердить наличие овуляторной дисфункции, ГА и эхографические критерии ПКЯ. Основной же принцип ведения пациенток с СПКЯ – раннее выявление признаков и последовательное проведение лечебных этапов, с целью коррекции возможных метаболических и гормональных нарушений. Если женщине в настоящее время не нужна беременность – ей проводится лечение ГК, как препаратами первой линии. Если пациентка заинтересована в беременности, то при наличии ановуляторного бесплодия и отсутствии эффекта от проводимой терапии в течение 2 лет, целесообразно рекомендовать ВРТ. Все виды терапии, направленные на восстановление репродуктивной функции, обычно дают только временный эффект и через некоторое время после окончания лечения патологический симптомокомплекс проявляется вновь. Поэтому после наступления долгожданной беременности и родов необходима профилактика рецидива СПКЯ с помощью ГК в режиме монотерапии [10, 15, 23].

Литература

1. Андреева Е.Н., Семичева Т.В., Веснина А.Ф. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза синдрома поликистозных яичников // Проблемы репродукции. – 2007. – Т. 13, № 6. – С. 29-35.
2. Гинекология – национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2015. – 704 с.
3. Гродницкая Е.Э., Курцер М.А. Антимюллеровый гормон как маркер степени овуляторной дисфункции у женщин с синдромом поликистозных яичников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – № 1. – С. 102-104.
4. Женская консультация: руководство / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 472 с.
5. Зеленина Н.В., Бескровных С.В., Молчанов О.Л. Синдром поликистозных яичников – проявление социально-адаптационного напряжения // Рос. вест. акушера гинеколога. – 2012. – № 3. – С. 67-74.
6. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н.Б. Ановуляция и инсулинорезистентность. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – 416 с.
7. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2014. – 320 с.
8. Метаболический синдром: Методические рекомендации // Репина М.А., С.Р. Кузьмина-Крутецкая; ред. Э.К. Айламазян. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2011. – 76 с.
9. Монахов С.А., Иванов О.Л., Самгин М.А. Антиандрогенные препараты. Современная терапия акне у женщин // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2007. – № 1. – С. 6-8.
10. Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Чечурина Т.Н. Эндокринное бесплодие у женщин: диагностика и лечение. – М., 2004. – 72 с.
11. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Колода Ю.А. Эндокринное бесплодие: от программного зачатия до

экстракорпорального оплодотворения. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – 112 с.

12. Репродуктивная эндокринология / Под ред. С.С. Йена, Р.Б. Джаффе. – 1998. – 1200 с.

13. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.Е. Радзинского и др. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2014. – 944 с.

14. Руководство по гинекологии / Под ред. Э.К. Айламазяна. – М.: МЕДпресс-информ. – 2012. – 512 с.

15. Серов В.Н., В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. Гинекологическая эндокринология. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ. – 2015. – 512 с.: ил.

16. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. – М.: МЕДпресс-информ. – 2009. – 352 с.

17. Соболева Е.Л. Этиология, патогенез, клиника и лечение синдрома поликистозных яичников // Лечение и профилактика. – 2012. – № 1 (2). – С. 88-98.

18. Тумилович Л.Г., М.А. Геворкян Справочник гинеколога-эндокринолога. – 3-е изд., перераб. – М., Практическая медицина, 2014. – 208 с.: ил.

19. Amato M.C., Guarnotta V., Forti D., et al. Metabolically healthy polycystic ovary syndrome (MH-PCOS) and metabolically unhealthy polycystic ovary syndrome (MU-PCOS): a comparative analysis of four simple methods useful for metabolic assessment // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28 (7). – P. 1919-28.

20. Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinemia in PCOD // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1980. – Vol. 50. – P. 113-115.

21. Conway G.S., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., et al. The Polycystic Ovary Syndrome: an Endocrinological Perspective from the European Society of Endocrinology // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 171. – P. 489-498.

22. Farrell R., Antoni M.N. Insulin resistance, obesity, inflammation and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 94. – P. 1565-1574.

23. Fauser B.C.J.M., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 97. – P. 28-38.

24. Gabbe S. Assisted reproduction technology // Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. – 2010. 5th ed. Chapter 26. – P. 38-44.

25. Genetics of polycystic ovary syndrome / N. Prapas, A. Karkanaki, I. Prapas, et al. // Hippokratia. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P. 216-223.

26. Salley K.E., Wickham E.P., Cheang K.I., et al. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92, № 12. – P. 4546-4556.

27. Homburg R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome // Springer US. – 2009. – 238 p.

28. Tang T., Lord J.M., Norman R.J., et al. Insulin-sensitizing drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo-amenorrhoea and subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. – CD003053.

29. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014.

30. Lord J.M., Flight I.H.K., Norman R.G. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis // BMJ. – 2003. – Vol. 327. – P. 951-956.

31. March W.A., Moore V.M., Willson K.J., et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25. – P. 544-551.

32. National institutes of health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. December 3–5, 2012. EXECUTIVE SUMMARY. – <http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/>.

33. Oh J.Y., Sung Y.A., Lee H.J. The visceral adiposity index as a predictor of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome // Obesity. – 2013. – Vol. 21. – P. 1690-1694.

34. Pellatt L., Rice S., Mason H.D. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too High? // Reproduction. – 2010. – Vol. 139. – № 5. – P. 825-833.

35. Chittenden B.G., Fullerton G., Maheshwari A., et al. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review // Reprod. Biomed. Online. – 2009. – Vol. 19. – № 3. – P. 398-405.

36. Navaratnarajah R., Pillay O.C., Hardiman P.P., et al. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer // Semin. Reprod. Med. – 2008. – Vol. 26. – № 1. – P. 62-71.

37. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 41-47.

38. Nafiye Y., Sevtap F., Muammer D., et al. The effect of serum and intrafollicular insulin resistance parameters and homocysteine levels of nonobese, nonhyperandrogenemic polycystic ovary syndrome patients on in vitro fertilization outcome // Fertil. Steril. – 2010. – № 93 (6). – P. 1864-1869.

39. Toulis K.A., Goulis D.G., Mintziori G., et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. Update. – 2011. – Vol. 17. – P. 741-760.

Literature

1. Andreeva E.N., Demicheva T.V., Vesnina A.F. Molecular-genetic aspects of polycystic ovary syndrome pathogenesis // Problems of reproduction. – 2007. – Vol. 13. – № 6. – P. 29-35.

2. Gynecology – national leadership. Brief edition / Under the editorship of G.M. Savelieva. – М.: GEOTAR-MED. – 2015. – 704 p.

3. Grodnitskaya E.E., Kurtser M.A. Anti-Mullerian hormone as a marker of the degree of ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome // The Journal of obstetrics and female diseases – 2012. – № 1. – P. 102-104.

4. Women's consultation: the manual / Under the editorship of V.E. Radzinsky. – М.: GEOTAR-Media. – 2010. – 472 p.

5. Zelenina N.In., Bloodless S.V., Molchanov O.L. Polycystic ovary syndrome as a manifestation of the socio-adaptive voltage // ROS. West. obstetrician gynecologist. – 2012. – № 3. – P. 67-74.
6. Manukhin I.B., M.A. Gevorgyan, Chagai N.B. An-ovulation and insulin resistance. – M.: GEOTAR-Media. – 2006. – 416 p.
7. Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorgyan M.A. lectures on Clinical gynecologic endocrinology. – M.: GEOTAR-Media. – 2014. – 320 p.
8. Metabolic syndrome: guidelines / edited by E.K. Aylamazyan. – SPb.: Izd-vo N-L, 2011. – 76 p.
9. Monks S.A., Ivanov O.L., Samgin M.A. Antiandrogenic drugs. Modern therapy of acne in women // Experimental and clinical dermatocosmetology. – 2007. – № 1. – P. 6-8.
10. Nazarenko T.A., Dourinyan E.R., Cicurina T.N. Endocrine infertility in women: diagnosis and treatment. – M., 2004. – 72 p.
11. Podzolkova N.M. Kuznetsova I.V., Deck Yu. Endocrine infertility: from program conception through in vitro fertilization. – M.: GEOTAR-Media. – 2013. – 112 p.
12. Reproductive endocrinology / ed. by S. C. yen, R. B. Jaffe. – 1998. – 1200 p.
13. Manual of outpatient care in obstetrics and gynecology // ed. by V.E. Radzinsky, etc. – 2nd ed. revised and enlarged extra. – M.: GEOTAR-Media. – 2014. – 944 p.
14. Guidelines for gynecology // ed. by E. K. (Russia). – M.: Medpress-inform. – 2012. – 512 p.
15. Serov V.N., Prilepskaya V.N., Ovsyannikov T.V. Gynecological endocrinology. – 3rd ed. – M.: Medpress-inform. – 2015. – 512 p.: ill.
16. Sidelnikova V.M. Endocrinology of pregnancy in normal and pathological conditions. – M.: Medpress-inform. – 2009. – 352 p.
17. Sobolev E.L. Etiology, pathogenesis, clinic and treatment of polycystic ovary syndrome // Treatment and prevention. – 2012. – № 1 (2). – P. 88-98.
18. Tumilovich L.G., Gevorgyan M.A. Guide the gynecologist-endocrinologist. – 3rd ed, Rev. – M.: Practical medicine, 2014. – 208 p.: ill.
19. Amato M.C., Guarnotta V., Forti D., et al. Metabolically healthy polycystic ovary syndrome (MH-PCOS) and metabolically unhealthy polycystic ovary syndrome (MU-PCOS): a comparative analysis of four simple methods useful for metabolic assessment // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28 (7). – P. 1919-1928.
20. Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinemia in PCOD // J. Clin.Endocrinol. Metab. – 1980. – Vol. 50. – P. 113-115.
21. Conway G.S., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., et al. The Polycystic Ovary Syndrome: an Endocrinological Perspective from the European Society of Endocrinology // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 171. – P. 489-498.
22. Farrell R., Antoni M.N. Insulin resistance, obesity, inflammation and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 94. – P. 1565-1574.
23. Fauser B.C.J.M., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 97. – P. 28-38.
24. Gabbe S. Assisted reproduction technology // Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. – 2010. – 5th ed. Chapter 26. – P. 38-44.
25. Genetics of polycystic ovary syndrome // Hippokratia. – 2009. – Vol. 13. – № 4. – P. 216-223.
26. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – № 12. – P. 4546-4556.
27. Homburg R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome // Springer US. – 2009. – 238 p.
28. Insulin-sensitizing drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo-amenorrhoea and subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – CD003053.
29. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014.
30. Lord J.M., Flight I.H.K., Norman R.G. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis // BMJ. – 2003. – Vol. 327. – P. 951-956.
31. March W.A., Moore V.M., Willson K.J., et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25. – P. 544-551.
32. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. December 3-5, 2012. EXECUTIVE SUMMARY. <http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos>.
33. Oh J.Y., Sung Y.A., Lee H.J. The visceral adiposity index as a predictor of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome // Obesity. – 2013. – Vol. 21. – P. 1690-1694.
34. Pellatt L., Rice S., Mason H.D. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too High? // Reproduction. – 2010. – Vol. 139, № 5. – P. 825-833.
35. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review // Reprod. Biomed. Online. – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 398-405.
36. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer // Semin. Reprod. Med. – 2008. – Vol. 26. – № 1. – P. 62-71.
37. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 41-47.
38. The effect of serum and intrafollicular insulin resistance parameters and homocysteine levels of nonobese, nonhyperandrogenemic polycystic ovary syndrome patients on in vitro fertilization outcome // Fertil. Steril. – 2010. – № 93 (6). – P. 1864-1869.
39. Toulis K.A., Goulis D.G., Mintziori G., et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. Update. – 2011. – Vol. 17. – P. 741-760.

Координаты для связи с авторами: Суханосова Екатерина Леонидовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ДВГМУ, тел. +7-914-192-75-55, e-mail: suhanosova.ekaterina@mail.ru.