

Діагностика та лікування синдрому полікістозних яєчників

Клінічні настанови Ендокринологічного товариства (2013 рік)

Richard S. Legro, Silva A. Arslanian, David A. Ehrmann, Kathleen M. Hoeger, M. Hassan Murad, Renato Pasquali, Corrine K. Welt

Мета. Мета полягала в тому, щоб сформулювати практичні рекомендації з діагностики та лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ).

Учасники. Цільова робоча група складалася з експертів Ендокринологічного товариства, методиста та укладача медичних текстів.

Доказова база. Ці науково обгрунтовані настанови було розроблено з використанням принципу GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) — градації рекомендацій, оцінки та експертизи ступеня їх обгрунтованості — для опису як ступеня переконливості рекомендацій, так і якості доказової бази.

Процес узгодження. Одна групова зустріч, кілька конференц-зв'язків, а також спілкування електронною поштою забезпечили досягнення консенсусу. Комітети та члени Ендокринологічного товариства, Товариство з дослідження гіпофіза, Європейське ендокринологічне товариство вивчили та прокоментували попередні проекти цих рекомендацій.

Висновки. Ми пропонуємо використовувати Роттердамські критерії для діагностики СПКЯ (наявність двох із таких критеріїв: надлишок андрогенів, овуляторна дисфункція або полікістоз яєчників). Встановлення діагнозу СПКЯ проблематичне в підлітків і жінок у менопаузі. Гіперандрогенія посідає центральне місце у виявах хвороби в підлітків, у той час як немає узгодженого фенотипу в жінок у постменопаузі. Під час обстеження жінок із СПКЯ слід заперечити альтернативні розлади з надлишком андрогенів, фактори ризику для раку ендометрія, розлади настрою, синдром обструктивного апное вві сні, діабет і серцево-судинні захворювання. Гормональні контрацептиви — препарати першої лінії для корекції менструальних порушень і гірсутизму/акне при СПКЯ. Кломіфен — це сьогодні препарат першої лінії в терапії безпліддя; метформін показаний для корекції метаболічних/глікемічних розладів і для поліпшення розладів менструального циклу, але він обмежений чи не дає користі в лікуванні гірсутизму, акне або безпліддя. Гормональні контрацептиви й метформін — засоби для лікування підлітків із СПКЯ. Роль втрати маси тіла в поліпшенні стану СПКЯ сама по собі не визначена, але зміна способу життя в пацієнтів з надлишковою масою тіла/ожирінням має інші переваги для здоров'я. Тіазолідиніони мають загальне несприятливе співвідношення ризику і користі, а статини потребують подальшого вивчення.

КОРОТКИЙ ВИКЛАД РЕКОМЕНДАЦІЙ

1.0. ДІАГНОСТИКА СПКЯ

Діагноз у дорослих

1.1. Ми припускаємо, що діагноз СПКЯ може бути встановлений за наявності двох із трьох таких критеріїв: надлишок андрогенів, овуляторна дисфункція або полікістоз яєчників (ПКЯ) (табл. 1, 2) з одночасним запереченням порушень, які імітують клінічні особливості СПКЯ. У всіх жінок це захворювання щитоподібної залози, гіперпролактинемія і неklasичні форми вродженої гіперплазії кори надниркових залоз (у першу чергу з дефіцитом 21-гідроксилази зі збільшенням у сироватці 17-гідроксипрогестерону [17-ОНР])

(табл. 3). У деяких жінок з аменореєю і більш тяжкими фенотипічними ознаками ми пропонуємо ширшу оцінку для заперечення інших причин (табл. 4) (2|⊕⊕⊕○).

Діагноз у підлітків

1.2. Ми припускаємо, що СПКЯ в дівчинки-підлітка може бути діагностований на підставі наявності клінічних і/або біохімічних ознак гіперандрогенії (після заперечення інших патологій) за наявності постійної олігоменореї. Симптоми ановуляції і морфологічних ознак ПКЯ недостатні, щоб поставити діагноз у підлітків, оскільки вони можуть бути виявами нормальних стадій репродуктивного дозрівання (2|⊕⊕○○).

Стаття надійшла до редакції 4 серпня 2014 р.

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої та підліткової ендокринології
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 253-66-28

Таблиця 1
Підсумок пропонованих діагностичних критеріїв СПКЯ у дорослих

Категорія	Специфічна аномалія	Рекомендоване дослідження	NIH ¹	Роттердам ² (2 з 3 наявні)	AE & PCOS ³ (гіперандрогенія за 1 з 2 інших критеріїв)
Андрогенний статус	Клінічна гіперандрогенія ^a	Клінічна гіперандрогенія може охоплювати гірсутизм (визначається як поява надмірного росту термінального волосся за чоловічим типом) [1, 295], акне або андрогенна алопеція	XX або	X або	XX або
	Біохімічна гіперандрогенія ^a	До біохімічної гіперандрогенії належить підвищений рівень андрогенів сироватки і зазвичай підвищений рівень в сироватці загального, біодоступного або вільного Т. Враховуючи мінливість у рівнях Т і недостатню стандартизацію аналізів [31], важко визначити абсолютний рівень, який необхідний для діагностики СПКЯ або інших причин гіперандрогенії, і цільова робоча група рекомендує використовувати місцеві нормативи	XX	X	XX
Анамнез менструацій	Оліго- або ановуляція	Ановуляція може виявлятися як часта кровотеча з інтервалом < 21 д або рідкісні кровотечі з інтервалом > 35 д. Іноді кровотеча може бути ановуляторною, незважаючи на скорочення за нормального інтервалу [25–35 д). Ановуляція, що задокументована за рівнем прогестерону в середині лютеїнової фази, може допомогти з діагнозом, якщо інтервали кровотечі, вочевидь, припускають регулярну овуляцію	XX	X	X
Вигляд яєчників	Розмір яєчників/морфологія на УЗД	Морфологія ПКЯ була визначена як присутність 12 або більше фолікулів 2–9 мм у діаметрі і/або збільшення об'єму яєчників > 10 мл (без кісти чи домінантного фолікула) у будь-якому з яєчників [78]		X	X

¹ NIH – National Institutes of Health (Національний інститут здоров'я) (прим. перекладача). ² Роттердамські критерії (прим. перекладача).

³ AE & PCOS – товариство з дослідження надлишку андрогенів і СПКЯ (прим. перекладача).

Цільова робоча група пропонує використовувати Роттердамські критерії для діагностики СПКЯ, визнаючи обмеженість кожного з трьох критеріїв (табл. 2). Усі критерії вимагають заперечення інших діагнозів (перелічених у табл. 3), які викликають ті ж симптоми і/або ознаки [6–9]. X – може бути присутнім для діагностики; XX – має бути присутнім для встановлення діагнозу. ^a Клінічна або біохімічна гіперандрогенія наведена як критерій у всіх системах класифікації. Якщо клінічна гіперандрогенія наявна з відсутністю вірилізації, то андрогени сироватки не необхідні для діагностики. Аналогічно, коли пацієнт має ознаки гіперандрогенії та овуляторну дисфункцію, УЗД яєчників не потрібне.

Діагностика в пері- й менопаузі

1.3. Хоча сьогодні відсутні діагностичні критерії СПКЯ в пері- й менопаузі в жінок, ми припускаємо, що передбачуваний діагноз СПКЯ може базуватися на добре задокументованій багаторічній історії олігоменореї і гіперандрогенії протягом репродуктивного періоду. Наявність морфологічних ознак ПКЯ на УЗД забезпечить додаткові докази в підтримку діагнозу, хоча це менш імовірно в період менопаузи жінки (2|⊕⊕○○).

2.0. АСОЦІЙОВАНІ ХВОРОБИ ТА ОЦІНКА

Шкірні вияви

2.1. Ми рекомендуємо під час медичного огляду документувати шкірні вияви СПКЯ: ріст термінального волосся (див. настанови щодо гірсутизму

[1]), акне, алопеція, чорний акантоз і шкірні мітки (1|⊕⊕⊕○).

Безпліддя

2.2. Жінки із СПКЯ мають підвищений ризик ановуляції та безпліддя; за відсутності ановуляції ризик безпліддя невизначений. Ми рекомендуємо проводити скринінг стану овуляції за допомогою оцінки історії менструацій у всіх жінок із СПКЯ, які прагнуть вагітності. У деяких жінок із СПКЯ і нормальним анамнезом менструацій може все ще відзначатись ановуляція і визначення рівня прогестерону в сироватці в середині лютеїнової фази може бути корисним як додатковий скринінговий тест (1|⊕⊕○○).

2.3. Ми рекомендуємо в парах, де жінка має СПКЯ, заперечити інші причини безпліддя, крім ановуляції (1|⊕⊕○○).

Таблиця 2

Діагностичні сильні і слабкі аспекти основних ознак СПКЯ, які адаптовано з обґрунтованою методологією семінару NIN із СПКЯ

Діагностичні критерії	Сила	Обмеження
Гіперандрогенія	Уведена як компонент до всіх основних класифікацій	Вимірювання виконують тільки в крові
	Одна з основних клінічних скарг хворих	Концентрації відрізняються протягом доби
	Тварини моделі з надлишком андрогенів нагадують, але не повністю імітують патологію в людини	Концентрації відрізняються у різному віці. Нормативні дані чітко не визначені. Аналізи не стандартизовані у різних лабораторіях. Клінічну гіперандрогенію важко оцінити кількісно, вона може варіювати залежно від етнічної групи, наприклад, низька частота гірсутизму в жінок із СПКЯ зі Східної Азії. Не оцінюється чутливість тканин
Овуляторна дисфункція	Уведена як компонент до всіх основних класифікацій	Нормальна овуляція нечітко визначена
	Одна з основних клінічних скарг хворих	Нормальна овуляція змінюється протягом життя жінки
	Безпліддя – загальна клінічна скарга	Овуляторну дисфункцію важко виміряти об'єктивно. Ановуляторні цикли можуть мати вияви кровотечі, що інтерпретується як норма
Морфологія ПКЯ	Традиційно асоціюють із синдромом	Залежить від техніки
	Може асоціюватися з підвищеною чутливістю до стимуляції яєчників	Важко отримати стандартизовані виміри. Відсутність нормативів щодо менструального циклу і тривалості життя (зокрема в підлітковому віці). Може бути і при інших розладах, які імітують СПКЯ. Не всюди є технології, необхідні для точного зображення. Трансвагінальні зображення можуть бути недоречними за певних обставин (наприклад, підлітковий вік) або певних культур

Ускладнення вагітності

2.4. Оскільки жінки із СПКЯ зазнають підвищеного ризику ускладнень вагітності (гестаційний діабет, передчасні пологи і прееклампсія), які посилюються ожирінням, рекомендуємо до зачаття оцінити індекс маси тіла (ІМТ), артеріальний тиск і толерантність до глюкози (1|⊕⊕⊕⊕).

Ембріональні походження

2.5. Докази внутрішньоутробного впливу на розвиток СПКЯ непереконливі. Ми не пропонуємо

жодних конкретних заходів із профілактики СПКЯ у потомства жінок із СПКЯ (2|⊕○○○).

Рак ендометрія

2.6. Жінки із СПКЯ об'єднують багато факторів ризику, пов'язаних із розвитком раку ендометрія, зокрема ожиріння, гіперінсулінізм, діабет і аномальні маткові кровотечі. Проте ми пропонуємо не проводити рутинний скринінг УЗД для визначення товщини ендометрія у жінок із СПКЯ (2|⊕⊕⊕⊕).

Таблиця 3

Інші діагнози, які слід заперечити у всіх жінок, перш ніж підтверджувати діагноз СПКЯ

Розлад	Дослідження	Аномальні значення	Посилання для подальшої оцінки та лікування виявленої патології; перший автор, рік (джерело)
Захворювання щитоподібної залози	ТТГ в сироватці крові	ТТГ > верхньої межі норми передбачає гіпотиреоз; ТТГ < нижньої межі, як правило, < 0,1 мМО/л, дає підставу припустити гіпертиреоз	Ladenson, 2000 [10]
Надлишок пролактину	Пролактин у сироватці крові	> верхньої межі норми для аналізу	Melmed, 2011 [11]
Некласичні форми вродженої гіперплазії надниркових залоз	Рано-вранці (до 8-ї ранку) в сироватці крові рівень 17-ОНР	200–400 нг/дл, залежно від аналізу (відповідає ранній фолікулярній фазі нормального менструального циклу з підйомом рівня під час овуляції), але необхідний тест стимуляції з АКТГ (250 мкг), якщо рівень падає близько до нижньої межі норми, і стимульований 17-ОНР має бути > 1000 нг/дл	Speiser, 2010 [12]

Таблиця 4
Діагнози, які слід заперечити в деяких жінок, залежно від виявів хвороби

Інші діагнози*	Імовірні особливості виявів	Обстеження для допомоги в діагностиці	Посилання для подальшої оцінки та лікування виявленої патології; перший автор, рік (джерело)
Вагітність	Аменорея (на відміну від олігоменореї), інші ознаки і симптоми вагітності, зокрема набухання молочних залоз, судоми матки тощо	ХГЛ у сироватці або в сечі (позитивний)	Morse, 2011 [17]
ГА, зокрема функціональна ГА	Аменорея, в анамнезі низька маса тіла/ІМТ, надмірні фізичні навантаження і фізичні змагання, при яких ознаки надлишку андрогенів є недостатніми; іноді мультифолікулярні яєчники	ЛГ і ФСГ у сироватці (обидва низькі або низько-нормальні), естрадіол у сироватці (низький)	Wang, 2008 [18]
Первинна недостатність яєчників	Аменорея в поєднанні із симптомами дефіциту естрогенів, зокрема приливи й урогенітальні симптоми	ФСГ у сироватці (підвищений), естрадіол у сироватці (низький)	Nelson, 2009 [296]
Андроген-секретувальні пухлини	Вірилізація, зокрема зміни в голосі, чоловіча андрогенна алопеція і клітромагалія; швидкий початок симптомів	Рівні в сироватці Т і ДГЕАС (значно підвищені), ультразвукове дослідження яєчників, МРТ надниркових залоз (наявні утворення або пухлина)	Carmina, 2006 [16]
Синдром Кушинга	Багато ознак і симптомів СПКЯ можуть бути схожими із синдромом Кушинга (тобто стрії, ожиріння, відкладення жиру в дорсо-цервікальній ділянці (зокрема «горб буйвола», порушення толерантності до глюкози), однак синдром Кушинга найвірогідніший у разі великої кількості ознак і симптомів, особливо коли наявні найхарактерніші з них (наприклад, міопатія, плетора, багрові стрії, легкий ціаноз), і це є приводом для проведення скринінгу	Зібрати добову (24-годинну) сечу для визначення вільного кортизолу в сечі (підвищений), кортизол у слині пізно вночі (підвищений), нічний тест пригнічення дексаметазоном (нездатність пригнітити ранковий рівень кортизолу в сироватці)	Nieman, 2008 [19]
Акромегалія	Олігоменорея і шкірні зміни (потовщення, розтяжки, гірсутизм, гіпергідроз) можуть бути схожими із СПКЯ. Проте головний біль, втрата периферичного зору, збільшення щелепи (макрогнатія), потовщення лобних кісток, макроглотія, збільшення розміру взуття і рукавичок тощо слугують показаннями для скринінгу	Рівень вільного ІФР-1 у сироватці (підвищений), МРТ гіпофіза (наявна пухлина)	Melmed, 2009 [20]

ДГЕАС — дегідроепіандростерону сульфат; ГА — гіпоталамічна аменорея; ХГЛ — хоріонічний гонадотропін людини; МРТ — магнітно-резонансна томографія.
* Крім того, є рідкісні причини гіперандрогенної хронічної ановуляції, не введені до цієї таблиці, тому що вони дуже рідкісні, але вони мають бути розглянуті у хворих з відповідним анамнезом. До них належать інші форми вродженої гіперплазії кори надниркових залоз (наприклад, дефіцит 11 β -гидроксилази, 3 β -гидроксистероїддегідрогенази), а також пов'язані з нею вроджені порушення метаболізму або дії стероїдних гормонів надниркових залоз (наприклад, явний дефіцит редуктази кортизону, явна недостатність ДНГА-сульфотрансферази, резистентність до глюкокортикоїдів), вірилізуюча форма вродженої гіперплазії надниркових залоз (залишки надниркових залоз, поганий контроль, внутрішньоутробний розвиток плода), синдром вираженої інсулінорезистентності (ІР), наркотики, шунтування портальної вени печінки і порушення статевого розвитку.

Ожиріння

2.7. Збільшення ожиріння, особливо абдомінального, асоціюється з гіперандрогенемією і високими метаболічними ризиками (див. керівні настанови щодо профілактики серцево-судинних захворювань [2]). Тому ми рекомендуємо скринінг на виявлення ожиріння у підлітків і жінок із СПКЯ шляхом розрахунку ІМТ і вимірювання об'єму талії (1|⊕⊕⊕⊕).

Депресія

2.8. Ми пропонуємо в жінок і підлітків із СПКЯ проведення скринінгу на депресію і триво-

ги за даними анамнезу; якщо вони виявлені, забезпечити відповідну крекцію і/або лікування (2|⊕⊕⊕⊕).

Розлади дихання вві сні/обструктивне апное вві сні (ОАС)

2.9. Ми пропонуємо скринінг підлітків і жінок із СПКЯ з надлишковою масою тіла/ожирінням для визначення симптомів, що вказують на ОАС, і в разі їх виявлення підтвердження остаточного діагнозу за допомогою полісомнографії. Якщо ОАС діагностується, пацієнтів слід направляти у лікувальні

заклади для проведення відповідного лікування (2|⊕⊕○○).

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ)

2.10. Ми пропонуємо бути ознайомленими щодо можливості НАЖХП і НАСГ, але не рекомендуємо проведення рутинного скринінгу (2|⊕⊕○○).

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2)

2.11. Ми рекомендуємо використовувати пероральний тест толерантності до глюкози (ПТТГ) (що складається з визначення рівня глюкози натщесерце і через 2 години після навантаження 75 г глюкози перорально) для виявлення порушення толерантності до глюкози (ПТГ) і ЦД 2 типу в підлітків і дорослих жінок із СПКЯ, оскільки вони мають високий ризик для таких порушень (1|⊕⊕⊕○). Визначення рівня глікованого гемоглобіну (HgbA1c) може розглядатися, якщо пацієнт не в змозі або не бажає проводити ПТТГ (2|⊕⊕○○). Повторний скринінг пропонується кожних 3–5 років або частіше, якщо прогресують клінічні фактори, такі як центральне ожиріння, істотно збільшується маса тіла і/або симптоми діабету (2|⊕⊕○○).

Ризик серцево-судинних захворювань

2.12. Ми рекомендуємо підліткам і жінкам із СПКЯ провести скринінг на такі чинники ризику серцево-судинних захворювань (табл. 5): сімейний анамнез ранніх серцево-судинних захворювань, куріння, ПТГ/ЦД2, гіпертонія, дисліпідемія, ОАС і ожиріння (особливо абдомінальне ожиріння, що прогресує) (1|⊕⊕○○).

Товариство з дослідження надлишку андрогенів і СПКЯ, покладаючись на дослідження на основі фактичних даних, дійшло висновку, що жінки із СПКЯ з урахуванням зазначених критеріїв можуть мати або небезпеку, або високий ризик серцево-судинних захворювань [167].

3.0. ЛІКУВАННЯ

Гормональні контрацептиви (ГК): показання та скринінг

3.1. Ми рекомендуємо ГК (тобто оральні контрацептиви, пластирі або вагінальне кільце) як засоби першої лінії для корекції розладів менструацій і гірсутизму/акне при СПКЯ (див. керівні настанови з гірсутизму [1, рекомендація 2.1.1]), які лікують одночасно ці дві проблеми (1|⊕⊕○○).

3.2. Ми рекомендуємо скринінг для визначення протипоказань до використання ГК через встановлені критерії (див. табл. 6 [3]) (1|⊕⊕⊕○). Для жінок із СПКЯ ми не пропонуємо надавати перевагу одному ГК над іншим (2|⊕⊕○○).

Роль вправ у терапії зміною способу життя

3.3. Ми пропонуємо використовувати ЛФК в лікуванні надлишкової маси тіла й ожиріння при СПКЯ (2|⊕⊕○). Хоча немає ніяких великих рандомізованих досліджень щодо фізичних вправ при СПКЯ, ЛФК, окремо або в поєднанні з дієтотерапією, покращує втрату маси тіла і знижує серцево-судинні чинники ризику та ризик діабету серед населення в цілому.

Роль схуднення в терапії зміною способу життя

3.4. Ми припускаємо, що тактика, спрямована на втрату маси тіла, починається з дієти з обмеженою калорійністю (без доказів того, що один тип дієти перевершує інший) для підлітків і жінок із СПКЯ, які мають надлишкову масу тіла або страждають від ожиріння (2|⊕⊕○○). Втрата маси тіла за цих обставин, імовірно, має позитивне значення як для репродуктивної, так і для метаболічної дисфункції. Втрата маси тіла, вочевидь, недостатня для лікування у жінок із СПКЯ з нормальною масою тіла.

Використання метформіну

3.5. Ми пропонуємо не використовувати метформін як терапію першої лінії від шкірних виявів,

Таблиця 5
Спектр серцево-судинного ризику в жінок із СПКЯ

Ризик у жінок із СПКЯ — за наявності будь-якого з таких факторів:
Ожиріння (особливо абдомінальне ожиріння, що прогресує)
Куріння сигарет
Гіпертонія
Дисліпідемія (збільшення холестерину ЛПНЩ і/або холестерину не-ЛПВЩ)
Субклінічні судинні захворювання
Порушення толерантності до глюкози
Сімейна історія ранніх серцево-судинних захворювань (у віці < 55 років у родичів чоловічої статі; у віці < 65 років – у родичів жіночої статі)
Високий ризик у жінок із СПКЯ з наявністю:
Метаболічного синдрому
ЦД2
Хвороб судин або нирок, серцево-судинних захворювань
ОАС

Таблиця 6

Використання комбінованих ГК, зокрема таблеток, пластирля й вагінального кільця, у жінок із СПКЯ залежно від певних умов

Критерій	Класифікація	Умови			
		1	2	3	4
		Умова, для якої немає ніяких обмежень для використання методу контрацепції	Умова, за якої переваги використання методу в цілому переважають теоретичний або доведений ризик	Умова, за якої теоретичні або доведені ризики, як правило, є більш значущими, ніж переваги використання методу контрацепції	Умова, яка представляє неприйнятний ризик для здоров'я у разі використання методу контрацепції
Вік	Менархе у віці < 40	X			
	> 40 років		X		
Куріння	Вік ≥ 35 років		X		
	Вік ≥ 35 років і курить < 15 сигарет/добу			X	
Ожиріння	Вік ≥ 35 років і курить ≥ 15 сигарет/добу				X
	ІМТ < 30 кг/м ²		X		
Гіпертонія	ІМТ ≥ 30 кг/м ²		X		
	Анамнез гестаційної гіпертензії	X			
	Адекватно контрольована гіпертензія			X	
	Підвищені рівні АТ (правильно проведені вимірювання): систолічний 140–159 мм рт. ст. або діастолічний 90–99 мм рт. ст.			X	
Дисліпідемія	Підвищені рівні АТ (правильно проведені вимірювання): систолічний ≥ 160 мм рт. ст. або діастолічний ≥ 100 мм рт. ст.				X
	Відомі гіперліпідемії		X	X	
Депресія	Депресивні розлади	X			
Нез'ясовна вагінальна кровотеча (підозра тяжкого стану)	Перед оцінкою ^a		X		
	Анамнез гестаційного діабету		X		
ЦД	Несудинний діабет, інсулінозалежний або інсулінонезалежний		X		
	Судинні захворювання, зокрема невропатії, ретинопатії, нефропатії ^b			X	X
	Тривалість діабету > 20 років ^b			X	X

Позначки вказують на рекомендацію для певного стану. Чотири можливі рекомендації — у діапазоні від умови 1, сприятливої для використання протизаплідних таблеток, до умови 4, яка не рекомендує використовувати таблетки (За матеріалами: US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use // MMWR Recomm Rep. — 2010. — 59. — Р. 1–86 [3], з дозволу. © Centers for Disease Control and Prevention). ^a Якщо підозрюють вагітність або патологічні стани (наприклад, зловияк- ну патологію органів малого тазу), це має бути оцінено, і категорії коригуються після оцінки. ^b Категорію слід визначати залежно від тяжкості стану.

для профілактики ускладнень вагітності або для лікування ожиріння (2|⊕⊕○○).

3.6. Ми рекомендуємо метформін у жінок із СПКЯ, які мають ЦД2 або ПТГ, з неефективним лікуванням

зміною способу життя (1|⊕⊕⊕○). Для жінок із СПКЯ з нерегулярним менструальним циклом, які не можуть отримувати або не переносять ГК, ми пропонуємо метформін як терапію другої лінії (2|⊕⊕⊕○).

Лікування безпліддя

3.7. Ми рекомендуємо кломіфену цитрат (або схожі на нього модулятори естрогенів, такі як летрозол) як терапію першої лінії ановуляторного безпліддя в жінок із СПКЯ (1|⊕⊕⊕○).

3.8. Ми пропонуємо використовувати метформін як ад'ювантну терапію безпліддя, щоб запобігти синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) у жінок із СПКЯ, яким проводять запліднення *in vitro* (ЕКО) (2|⊕⊕○○).

Застосування інших лікарських засобів

3.9. Ми рекомендуємо не використовувати для лікування СПКЯ інсуліносенситайзери, такі як інозитолі (через відсутність користі) або тіазолідиніони (з міркувань безпеки) (1|⊕⊕⊕○).

3.10. Ми пропонуємо не використовувати статини для лікування гіперандрогенії та ановуляції при СПКЯ, поки додаткові дослідження не продемонструють сприятливе співвідношення ризик-користь (2|⊕⊕○○). Проте ми пропонуємо статини у жінок із СПКЯ, які відповідають показанням для терапії статинами (2|⊕⊕○○).

Лікування підлітків

3.11. Ми пропонуємо ГК як терапію першої лінії у підлітків з підозрою на СПКЯ (якщо терапевтична мета полягає в лікуванні акне, гірсутизму, або симптомів ановуляції, або для запобігання вагітності) (2|⊕⊕○○). Ми вважаємо, що терапія зміною способу життя (дієта з обмеженням калорій і вправи) з метою втрати маси тіла також повинна бути терапією першої лінії за наявності надлишкової маси тіла/ожиріння (2|⊕⊕○○). Ми пропонуємо метформін як можливе лікування, якщо мета полягає в лікуванні ПТГ/метаболического синдрому (2|⊕⊕○○). Оптимальна тривалість використання ГК або метформіну досі не визначена.

3.12. Для дівчаток до початку менархе, у яких є клінічні та біохімічні докази гіперандрогенії з наявністю передчасного пубертату (тобто розвитку молочної залози \geq IV стадії за Таннером), ми пропонуємо починати ГК (2|⊕⊕○○).

МЕТОДИЧНІ РОЗРОБКИ НАУКОВО ОБҐРУНТОВАНИХ КЛІНІЧНИХ НАСТАНОВ

Підкомітет з розробки клінічних рекомендацій Ендокринологічного товариства вважає діагностику й лікування СПКЯ одним із пріоритетних напрямів, що потребує практичних керівних правил, і призначив робочу групу для розробки науково обґрунтованих рекомендацій. Цільова робоча група використовувала підхід, рекомендований робочою групою з розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE), і міжнародної групи, яка має досвід у розробці та впровадженні науково обґрунтованих

рекомендацій [4]. Детальний опис схеми розробки було опубліковано в іншому документі [5]. Цільова робоча група використовувала найбільш точні наявні наукові дані для розробки рекомендацій. Цільова робоча група також застосовувала погоджену термінологію та графічні описи як для переконливості рекомендацій, так і для якості доказової бази. Відповідно до ступеня переконливості рекомендацій переконливі рекомендації містять фразу «ми рекомендуємо» та цифру 1, а непереконливі рекомендації містять фразу «ми пропонуємо (припускаємо)» та цифру 2. Кола із хрестом усередині вказують на якість доказової бази, наприклад, ⊕○○○ означає дуже низьку якість доказової бази; ⊕⊕○○ — низьку якість; ⊕⊕⊕○ — середню якість і ⊕⊕⊕⊕ — високу якість доказової бази. Цільова робоча група впевнена, що люди, які отримують допомогу відповідно до переконливих рекомендацій, отримують у середньому більше користі, ніж шкоди. Непереконливі рекомендації потребують ретельнішого вивчення обставин хвороби, показників та вподобань пацієнта, щоб визначити найкращий курс лікування. До кожної рекомендації додано опис доказової бази та показники, які члени цільової робочої групи враховують для надання рекомендацій; у деяких випадках наведено зауваження — розділ, в якому експерти пропонують технічні пропозиції для тестування, умови дозування й моніторингу. Ці технічні коментарі відображають найкращі доступні докази стосовно лікування типового пацієнта. Часто доказ походить від безсистемних спостережень учасників дискусії, їх досвіду та вподобань, тому ці зауваження слід розглядати як пораду.

Ендокринологічне товариство постійно суворо контролює можливість конфлікту інтересів у розробці настанов клінічної практики. Усі члени цільової робочої групи повинні декларувати будь-які потенційні конфлікти інтересів, які розглядаються, перш ніж вони будуть затверджені до складу цієї групи, і періодично — під час розробки настанови. Форми конфлікту інтересів перевірені Підкомітетом Клінічних настанов (Clinical Guidelines Subcommittee, CGS), перш ніж члени цільової робочої групи були затверджені Радою Товариства брати участь у розробці настанов. Серед учасників розробки настанови повинно бути більшість осіб без конфлікту інтересів у цьому досліджуваному питанні. Учасники з конфліктом інтересів можуть брати участь у розробці настанови керівництва, але вони повинні розкрити всі конфлікти. CGS і цільова робоча група розглянули всі розкриття для цієї настанови керівництва й ухвалили або відкоригували всі виявлені конфлікти інтересів.

Конфлікти інтересів визначаються винагородою в будь-якій кількості від комерційного інтересу(ів) у вигляді грантів; підтримки досліджень; консультаційних послуг; зарплати; частки участі (наприклад, акції, премії на акції або частка

участі, за винятком диверсифікованих пайових інвестиційних фондів); гонорари або інші платежі за участь в бюро доповідачів, консультативних радах чи радах директорів; інші фінансові вигоди. Заповнені форми доступні в офісі Ендокринологічного товариства.

Розробка цього керівництва профінансована винятково ендокринологічним товариством, отже, цільова робоча група не отримала фінансування або винагороди від комерційних чи інших осіб.

1.0. ДІАГНОСТИКА СПКЯ

Діагноз у дорослих

1.1. Ми припускаємо, що діагноз СПКЯ може бути встановлений за наявності двох із трьох критеріїв: надлишку андрогенів, овуляторної дисфункції або полікістозу яєчників (ПКЯ) (див. табл. 1, 2) з одночасним запереченням порушень, які імітують клінічні особливості СПКЯ. У всіх жінок це захворювання щитоподібної залози, гіперпролактинемія і неklasичні форми вродженої гіперплазії кори надниркових залоз (у першу чергу з дефіцитом 21-гідроксилази зі збільшенням у сироватці 17-гідроксипрогестерону [17-ОНП]) (див. табл. 3). У деяких жінок з аменореєю і більш тяжкими фенотипічними ознаками ми пропонуємо ширшу оцінку для заперечення інших причин (див. табл. 4) (2|⊕⊕⊕⊕○).

1.1. Доказова база

СПКЯ — це поширене захворювання із системними метаболічними виявами. Його етіологія складна, гетерогенна й недостатньо вивчена. Існує три визначення СПКЯ, які використовують сьогодні і враховують під час встановлення діагнозу: надлишок андрогенів, хронічну ановуляцію і ПКЯ (див. табл. 1, 2), якщо порушення, які імітують клінічні особливості СПКЯ, заперечені. Усі три варіанти діагностичних критеріїв містять або клінічну, або біохімічну гіперандрогенію та ановуляцію [6–9]. Роттердамські критерії були першими, в яких морфологію яєчників на УЗД було введено до діагностичних критеріїв [8, 9].

Нещодавній семінар із СПКЯ Національного інституту здоров'я (НІН) з використанням науково обґрунтованої методології схвалив Роттердамські критерії, хоча вони визначили сильні і слабкі аспекти кожного з трьох кардинальних ознак (див. табл. 2). Ці критерії дають змогу встановити діагноз клінічно (на основі анамнезу гіперандрогенної хронічної ановуляції), а також біохімічно — за результатами аналізів андрогенів або за даними УЗД яєчників. Ми не підтверджуємо необхідність загального скринінгу з дослідженням андрогенів або УЗД, якщо пацієнти вже відповідають двом із трьох клінічних критеріїв. Рекомендуються документувати провідні ознаки, необхідні

для діагностики. Ми рекомендуємо використовувати останні характеристики Роттердамських критеріїв для визначення морфології ПКЯ (принаймі один яєчник із 12 фолікулами 2–9 мм або об'ємом > 10 мл за відсутності домінантного фолікула > 10 мм) у разі відсутності вікових критеріїв.

Захворювання, які імітують СПКЯ, можна порівняно легко заперечити, тому всім жінкам необхідно провести визначення рівнів ТТГ, пролактину і 17-ОНП (див. табл. 3) [10–12]. Гіперпролактинемія може виявлятися аменореєю або гірсутизмом [13, 14]. Захворювання щитоподібної залози можуть виявлятися нерегулярним менструальним циклом. У жінок з гіперандрогенією має бути заперечена неklasична форма вродженої гіперплазії надниркових залоз, оскільки її можна виявити у 1,5–6,8 % пацієнтів з надлишком андрогенів [15, 16]. У деяких жінок, які звертаються з аменореєю, вірилізацією або фізичними виявами, не пов'язаними із СПКЯ, такими як проксимальна м'язова слабкість (синдром Кушинга) або потовщення лобної кістки (акромегалія), необхідно розглянути й заперечити інші діагнози (див. табл. 4).

1.1. Значення та переваги

За відсутності науково обґрунтованих діагностичних критеріїв ми спиралися на рекомендації НІН, зазначені вище. Наявність специфічних фенотипічних ознак може призвести до різних ризиків і низки супутніх захворювань. Наприклад, гіперандрогенія може більше бути пов'язана з метаболічними порушеннями, у той час як нерегулярні менструації і морфологія ПКЯ можуть більш тісно асоціюватися із безпліддям. Під час інтерпретації наукових публікацій лікарі повинні відзначити, що критерії, відмінні від їх власних, можуть використовуватися, коли проводяться дослідження. Комітет зазначає, що діагноз СПКЯ проблематичний у жінок до початку менархе або в періменопаузі, оскільки аменорея та олігоменорея — це природні етапи репродуктивного дозрівання і старіння, як і зміни андрогенів, що циркулюють, і морфологія яєчників. Таким чином, ми обговоримо діагноз СПКЯ окремо в цих групах. Наприкінці, оскільки є докази генетичного компонента в СПКЯ та репродуктивних і метаболічних порушень у родичів чоловічої і жіночої статі в одній сім'ї, необхідно ретельно вивчити сімейний анамнез, а надалі розглянути скринінг родичів першого ступеня споріднення.

Діагноз у підлітків

1.2. Ми припускаємо, що СПКЯ в дівчинки-підлітка може бути діагностований на підставі наявності клінічних і/або біохімічних ознак гіперандрогенії (після заперечення інших захворювань) за наявності постійної олігоменореї. Симптомів ановуляції і морфологічних ознак ПКЯ недостатньо, щоб поставити діагноз у підлітків, оскільки

ки вони можуть бути виявами нормальних стадій репродуктивного дозрівання (2|⊕⊕○○).

1.2. Доказова база

Усі діагностичні критерії СПКЯ були отримані для дорослих (див. табл. 1), а не підлітків. Крім того, нормальна фізіологія підлітка може імітувати симптоми СПКЯ. Олігоменорея може відзначатись у дівчаток після менархе з нормальним пубертатом, а отже, не специфічна для підлітків із СПКЯ. Ановуляторні цикли охоплюють 85 % менструальних циклів протягом першого року після менархе, 59 % — протягом третього року і 25 % — до шести років. Ановуляторні цикли пов'язані з більш високими рівнями в сироватці крові андрогенів і ЛГ [21]. Приблизно дві третини підлітків із СПКЯ матимуть менструальні симптоми, а одна третина матиме симптоми зі спектром від первинної аменореї — до частих дисфункціональних кровотеч [22]. Тому доцільно оцінити наявність раннього клінічного симптому СПКЯ — постійну олігоменорею або аменорею, особливо коли він зберігається через 2 роки після менархе [23].

Акне — частий симптом, хоч і транзиторний у підлітковому віці [24]; тому його не слід використовувати ізольовано для визначення наявності гіперандрогенії у підлітків [25]. Гірсутизм може розвиватися повільно і, отже, бути менш серйозним у підлітків, ніж у дорослих, через менш тривалий вплив гіперандрогенії [26]. Однак в одному дослідженні гірсутизм був одним з основних симптомів у 60 % підлітків [27], що може наводити на думку про СПКЯ у підлітків [28]. Шкала гірсутизму Ferriman — Gallwey була стандартизована тільки для білошкірих дорослих (Caucasians) і в підлітків може мати нижчий рівень точності [29]. Андрогенна алопеція не досліджена в підлітків і повинна розглядатися з обережністю під час діагностики СПКЯ [25].

Бракує чітко визначених нормальних граничних рівнів андрогенів під час нормального пубертату [30], також відсутня Т-стандартизація аналізу [31]. Крім того, імовірно, що ожиріння посилює гіперандрогенію, оскільки значна частина дівчаток, які страждають від ожиріння, мають підвищений рівень андрогенів у період статевого дозрівання порівняно з дівчатками з нормальною масою тіла [32]. Гіперандрогенія в період статевого дозрівання може бути пов'язана з безпліддям у подальшому житті [33], а доки будуть визначені відповідні пубертатні рівні, слід використовувати дорослі нормативи.

Урешті, Роттердамські ультразвукові критерії ПКЯ не були підтверджені для підлітків. Рекомендації щодо трансвагінального УЗД яєчників у цій групі порушують практичні та етичні проблеми. Трансабдомінальне УЗД обмежене для оцінки яєчників і виявляється ще менше технічно адек-

ватним при ожирінні, яке поширене у підлітків із СПКЯ [34]. Крім того, мультифолікулярні яєчники — прикметна риса нормального статевого дозрівання; вони зменшуються з настанням регулярного менструального циклу [35] і їх може бути складно відрізнити від морфології при ПКЯ [20]. Цілком можливо, що підвищені рівні анти-Мюллерового гормону можуть служити неінвазивним скринінговим або діагностичним тестом ПКЯ в цій популяції, хоча його показники для діагностики (*cut off*) добре не визначені [36, 37].

Таким чином, діагноз СПКЯ у підлітків має бути заснований на повній картині, яка охоплює клінічні ознаки і симптоми надлишку андрогенів, підвищені рівні андрогенів і заперечення інших причин гіперандрогенемії в умовах олігоменореї.

1.2. Значення та переваги

Виносячи цю рекомендацію, комісія визнає, що діагноз СПКЯ у підлітків менш очевидний, ніж у дорослих. Високий індекс обізнаності потребує ініціювати ретельне медичне та лабораторне обстеження дівчаток-підлітків з ознаками та симптомами СПКЯ, зокрема в сімейному анамнезі СПКЯ. Доки не стануть доступними докази вищої якості, ця рекомендація має важливіше значення в ранній діагностиці СПКЯ у підлітків для своєчасного початку терапії, що переважає труднощі і ризик помилкового діагнозу.

Діагностика в пері- й менопаузі

1.3. Хоча сьогодні відсутні діагностичні критерії СПКЯ в пері- й менопаузі в жінок, ми припускаємо, що передбачуваний діагноз СПКЯ може базуватися на добре задокументованій багаторічній історії олігоменореї і гіперандрогенії протягом репродуктивного періоду. Наявність морфологічних ознак ПКЯ на УЗД забезпечить додаткові докази в підтримку діагнозу, хоча це менш імовірно в період менопаузи жінки (2|⊕⊕○○).

1.3. Доказова база

Особливості перебігу СПКЯ через періменопаузу до менопаузи вивчені слабо, проте з'являється все більше аспектів для поліпшення вивчення синдрому. Розмір яєчників, кількість фолікулів і рівень анти-Мюллерового гормону (маркер антральних фолікулів) зменшуються в процесі нормального старіння в жінок із і без СПКЯ [38–40]. Проте обсяг яєчників і кількість фолікулів можуть бути меншими в жінок із СПКЯ, ніж у нормальних жінок [39, 41, 42]. Рівень андрогенів знижується з віком у жінок як із СПКЯ, так і без нього (сироватковий Т знижується ~ на 50 % у періоді між 20 і 40 роками) [43–45] з повідомленнями щодо поліпшення частоти менструацій при СПКЯ [46, 47], хоча є мало доказів на підтримку зниження сироваткового Т, пов'язаного з переходом до менопаузи як такої [43].

Діагноз СПКЯ у жінок у постменопаузі більш проблематичний, ніж у підлітків. У цьому періоді відсутні вікові межі *cut off T* для діагностики. Крім того, аналізи Т, використовувані для діагностики гіперандрогенемії у жінок, неточні [31] навіть для аналізів з використанням технології тандемної масспектрометрії [48]. Проте дослідження показали, що пері- та постменопаузальні матері жінок із СПКЯ й анамнезом нерегулярних менструацій, як правило, мають ознаки СПКЯ, а також метаболічні порушення, а отже, вияви фенотипу СПКЯ можуть зберігатися з віком [49]. Дуже високі рівні Т і/або вірилізація в жінок у постменопаузі можуть бути наслідком андрогенпродукувальних пухлин.

1.3. Цінності та переваги

Ми визнаємо, що діагноз СПКЯ у жінок у постменопаузі проблематичний, але відчуваємо, що малоімовірним є можливість розвитку СПКЯ у жінки в періменопаузі або менопаузі, якщо раніше в неї не було симптомів. Ми визнаємо, що існує кілька проспективних досліджень, які документували природний анамнез функції яєчників з віком у жінок із СПКЯ.

2.0. АСОЦІЙОВАНІ ХВОРОБИ ТА ОЦІНКА

Шкірні вияви

2.1. Ми рекомендуємо під час медичного огляду документувати шкірні вияви СПКЯ: ріст термінального волосся (див. настанови з гірсутизму: [1]), акне, алопеція, чорний акантоз та шкірні мітки (1|⊕⊕⊕○).

2.1. Доказова база

Основні клінічні вияви гіперандрогенії охоплюють гірсутизм, акне й андрогенну алопецію. Під час збору анамнезу проблем зі шкірою слід визначити вік їх початку, швидкість прогресування, попередні тривалі курси лікування (зокрема анаболічними засобами), будь-які зміни, пов'язані з лікуванням або з коливаннями маси тіла, а також характер схожих скарг з боку шкіри в інших членів сім'ї. У рідкісних випадках облісіння за чоловічим типом, підвищена м'язова маса, зниження тембру голосу або кліторомегалія можуть бути наслідком вірилізуючого рівня андрогенів, мож-

ливим джерелом яких можуть бути новоутворення яєчників чи надниркових залоз або стан тяжкої ІР [9, 50] (див. табл. 4). Прикметно, що в огрядних інсулінорезистентних жінок із СПКЯ часто наявні як чорний акантоз, так і шкірні знаки [51].

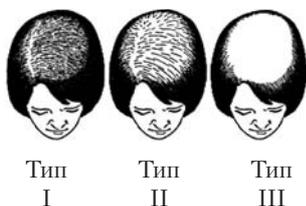
Гірсутизм

Поширеність гірсутизму в загальній популяції коливається в межах 5–15 % з відмінностями відповідно до етнічної приналежності й географічного розташування [9]. У великому дослідженні пацієнтів із клінічною картиною гіперандрогенії у 72,1 % із 950 пацієнтів було діагностовано СПКЯ [16]. Таким чином, СПКЯ слугує основною причиною гірсутизму, але наявність гірсутизму не завжди передбачає овуляторну дисфункцію. У цілому гірсутизм наявний приблизно у 65–75 % хворих із СПКЯ (хоч і менше в азіатських популяціях) [15, 52]. Гірсутизм може бути предиктором метаболічних ускладнень СПКЯ [53] або нездатності до зачаття під час лікування безпліддя [54]. Часто гірсутизм має тенденцію до серйозніших виявів у пацієнтів з абдомінальним ожирінням [9]. Найпоширенішим методом візуальної оцінки гірсутизму залишається модифікована шкала Феррімана – Голлвея [1, 55].

Вугрі та алопеція

Акне притаманне жінкам із СПКЯ, особливо в підлітковому віці, його поширеність різна (14–25 %), з деякою різницею залежно від етнічної належності і віку пацієнта [56]. Частота поєднання акне з гірсутизмом за СПКЯ досі погано визначена, хоча є клінічні дані, що поширеність кожного з цих виявів вища, ніж у разі їх комбінації [57]. Ступінь андрогенної алопеції може бути визначена за допомогою добре відомих суб'єктивних методів, таких як шкала Людвіга [58]¹. Андрогенна алопеція зустрічається рідше й виявляється пізніше, але вона залишається тривожною скаргою разом зі значними психопатологічними супутніми захворюваннями [9]. Це може бути пов'язано з гірсутизмом і акне, хоча існує їх слабка кореляція з біохімічною гіперандрогенією. Деякі дослідження показали зв'язок андрогенної алопеції з метаболічним синдромом [59] і резистентністю до інсуліну (ІР) [60, 61]. Деякі дослідження показали, що акне й андрогенна алопеція — не вагомні маркери для гіперандрогенії при СПКЯ порівняно з гірсутизмом [53, 62].

¹ Стадії андрогенної алопеції у жінок за шкалою Людвіга (Ludwig Scale) (прим. перекладача).



2.1. Цінності та переваги

Оцінка гірсутизму, акне й алопеції в жінок із СПКЯ залежить від ретельної градації, але є суб'єктивною. Ми надаємо значення визнанню цих особливо стресових симптомів, навіть якщо вони не корелюють з одержаними об'єктивними даними. Алопеція та акне можуть бути пов'язаними з гіперандрогенією і є тривожними ознаками, тому ми надаємо перевагу їх реєстрації і необхідності консультації з дерматологом, щоб визначити, чи має облісіння іншу етіологію, або в разі акне — чи впливають на нього ГК. Необхідні додаткові дослідження, щоб оцінити взаємозв'язок між шкірними ознаками гіперандрогенії та серцево-судинними захворюваннями.

Безпліддя

2.2. Жінки із СПКЯ мають підвищений ризик ановуляції та безпліддя; за відсутності ановуляції ризик безпліддя невизначений. Ми рекомендуємо проводити скринінг стану овуляції за допомогою оцінки історії менструацій у всіх жінок із СПКЯ, які прагнуть вагітності. У деяких жінок із СПКЯ і нормальним анамнезом менструацій може все ще відзначатись ановуляція і визначення рівня прогестерону в сироватці в середині лютеїнової фази може бути корисним як додатковий скринінговий тест (1|⊕⊕○○).

2.3. Ми рекомендуємо в парах, де жінка має СПКЯ, заперечити інші причини безпліддя, крім ановуляції (1|⊕⊕○○).

2.2–2.3. Доказова база

Безпліддя було одним із перших симптомів СПКЯ, описаних Штейном і Левенталем [63], і належить до загальних скарг [64]. Серед великої кількості жінок із СПКЯ майже у 50 % зареєстроване первинне безпліддя і у 25 % — вторинне безпліддя [65]. За даними популяційних досліджень безпліддя було припущено, що загальним є ановуляторне безпліддя (зокрема і при СПКЯ), що становить 25–40 % випадків [65, 66]. Крім того, за оцінками, СПКЯ — це найпоширеніша причина овуляторної дисфункції, на яку припадає 70–90 % порушень овуляції [67]. Тривалі періоди ановуляції, імовірно, пов'язані зі зростанням безпліддя [68]. У багатоцентровому дослідженні жінки із СПКЯ, які за випадковим принципом були розподілені на групи, приймали плацебо або троглітазон. У групі плацебо 32 % обстежених жінок мали щомісячні спонтанні овуляції [69]. Проте репродуктивний вік шведських жінок із СПКЯ був схожим з групою контролю, і майже у 3/4 жінок із СПКЯ вагітність настає спонтанно [70].

У деяких жінок із СПКЯ і нормальним менструальним анамнезом може все ж спостерігатись ановуляція, і визначення прогестерону в сироватці в середині лютеїнової фази може бути корисним як додатковий скринінговий тест. Хоча основ-

ний механізм безпліддя, як припускають, — це оліго- або ановуляція, існують й інші потенційні фактори, зокрема ослаблення здатності ооцитів [71, 72] і зміни ендометрія, що перешкоджають імплантації [73, 74]. Інші чинники, асоційовані із СПКЯ, такі як ожиріння, також пов'язані з репродуктивною функцією і затримкою зачаття [75]. Чоловічий фактор безпліддя або трубна оклюзія також мають бути розглянуті (в одному дослідженні при СПКЯ знайшли майже 10 % випадків тяжкої олігоспермії і 5 % випадків двобічної трубної оклюзії) [76].

2.2–2.3. Цінності та переваги

Виносячи цю рекомендацію, ми підкреслюємо загальне збільшення серед жінок із СПКЯ тягаря безпліддя й овуляторної дисфункції, хоча є випадки спонтанного запліднення, які можуть зростати з поліпшенням частоти менструацій і дозрівання. Природна історія плодючості в жінок із СПКЯ і вплив м'яких фенотипів з відсутністю овуляторної дисфункції не до кінця зрозумілі або описані.

Ускладнення вагітності

2.4. Оскільки жінки із СПКЯ зазнають підвищеного ризику ускладнень вагітності (гестаційний діабет, передчасні пологи і прееклампсія), які посилюються ожирінням, рекомендується до зачаття оцінити індекс маси тіла (ІМТ), артеріальний тиск і толерантність до глюкози (1|⊕⊕⊕○○).

2.4. Доказова база

Існує все більше доказів, що СПКЯ має причетність до несприятливих наслідків вагітності. До чинників втручання належить ятрогенна багатоплідна вагітність унаслідок індукції овуляції, серйозніші ускладнення вагітності в результаті лікування безпліддя як такого і вищий рівень ожиріння в жінок із СПКЯ. Деякі дослідження показали збільшення частоти раннього невиношування вагітності у жінок із СПКЯ [77, 78]. Метааналіз досліджень, які порівнюють результати запліднення *in vitro* у жінок із і без СПКЯ, не показав суттєвої різниці в частоті викидня між двома групами (відношення шансів [ВШ] 1,0, 95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,5–1,8) [79].

Зв'язок між СПКЯ та гестаційним діабетом був спочатку запропонований за ретроспективними даними [80]. Дослідження 99 хворих із СПКЯ і 737 жінок групи контролю показало вищий рівень гестаційного діабету, але це значною мірою пояснюється високою поширеністю ожиріння в групі СПКЯ [81, 82]. На противагу цьому метааналіз, в якому було враховано інші чинники, такі як ІМТ, показав, що СПКЯ був незалежно пов'язаний з підвищеним ризиком гестаційного діабету і гіпертонії [83]. Цей метааналіз продемонстрував невеликий, але значущий зв'язок між передчасними пологами одно-

плідної вагітності (< 37 тижнів вагітності) і СПКЯ (ВШ 1,75; 95 % ДІ 1,16–2,62), а також між СПКЯ та прееклампсією (ВШ 3,47; 95 % ДІ 1,95–6,17). Більшість результатів досліджень, присвячених зв'язку між гіпертонією або прееклампсією і вагітності при СПКЯ, невеликі, погано контрольовані й показали неоднозначні результати [82]. В одному з найбільших таких досліджень було виявлено, що СПКЯ (n = 99) – недостовірний предиктор прееклампсії порівняно з вагітними групи контролю (n = 737) у разі управління пологами в анамнезі (частіше при СПКЯ) [81]. Хоча існувала лише невелика абсолютна різниця в терміні вагітності, відзначено збільшення неонатальної захворюваності в досліджуваній групі порівняно з контрольною [83].

2.4. Цінності та переваги

Виносячи цю рекомендацію, ми вважаємо, що пріоритет слід надавати зниженню підвищеної загальної захворюваності від ускладнень вагітності, таких як гестаційний діабет, прееклампсія і передчасні пологи у жінок із СПКЯ. Вимагає подальшого вивчення ймовірний зв'язок високих ризиків із самим СПКЯ або із чинниками, асоційованими із СПКЯ, такими як ІР чи ожиріння.

Ембріональні причини

2.5. Докази внутрішньоутробного впливу на розвиток СПКЯ непереконаливі. Ми не пропонуємо ніяких конкретних заходів з профілактики СПКЯ у потомства жінок із СПКЯ (2|⊕○○○).

2.5. Доказова база

Моделі приматів і моделі овець дають змогу припустити, що внутрішньоутробний вплив андрогенів може запрограмувати плід, щоб виявити ознаки, характерні для СПКЯ в дорослому житті [84–86]. Дані на людях обмежені, але є докази фетального програмування андрогенами дівчаток із класичною гіперплазією надниркових залоз або від матері з вірилізуючою пухлиною [87, 88]. Рівень андрогенів може бути збільшеним у вагітних жінок із СПКЯ [89]. Однак дослідження, проведене в Австралії у 2900 вагітних жінок, не показало взаємозв'язку між рівнем тестостерону на 18-му і 34-му тижнях вагітності і наявністю СПКЯ у 244 осіб жіночої статі віком 14–17 років [90]. Результати співвідношення між рівнями тестостерону під час вагітності у жінок із СПКЯ ще належить визначити за допомогою точного методу, методики проведення аналізу.

Існує доказ того, що серцево-судинні захворювання у людей пов'язані з внутрішньоутробними причинами. Внутрішньоутробна затримка зростання асоціювалася зі збільшенням частоти ішемічної хвороби серця, гіпертонії і цукрового діабету 2 типу, що дає докази програмування плода на хвороби в дорос-

лому віці [91]. Є обмежені дані, що внутрішньоутробна затримка зростання може бути пов'язана з подальшим розвитком СПКЯ в деяких групах населення [92]. Крім того, підгрупа дівчаток, народжених малими для гестаційного віку (SGA), мають ризик розвитку передчасного адренархе, ІР або СПКЯ [93, 94], хоча це не було підтверджено тривалими популяційними дослідженнями в Північній Європі [95]. Наявні дані підтверджують концепцію, згідно з якою швидке післяпологове збільшення маси тіла й подальше ожиріння може посилити метаболічні порушення і симптоми СПКЯ [94, 96–98].

Рак ендометрія

2.6. Жінки із СПКЯ об'єднують багато факторів ризику, пов'язаних з розвитком раку ендометрія, зокрема ожиріння, гіперінсулінізм, діабет і аномальні маткові кровотечі. Однак ми пропонуємо не проводити рутинний скринінг УЗД для визначення товщини ендометрія у жінок із СПКЯ (2|⊕⊕⊕○).

2.6. Доказова база

Зв'язок між СПКЯ і раком ендометрія вперше описаний у 1949 р. [99]. Було проведено кілька досліджень з досить великою когортою, щоб адекватно оцінити ризик розвитку раку ендометрія у жінок із СПКЯ. У Великобританії під час тривалого спостереження протягом 31 року була можливість оцінити захворюваність 319 жінок із СПКЯ порівняно з 1060 жінками контрольної групи. У жінок із СПКЯ не було вищої загальної смертності, але було показано в 3,5 разу вищий відносний ризик (ВР) розвитку раку ендометрія [100]. Пізніший метааналіз зв'язку між СПКЯ і раком ендометрія показав, що жінки із СПКЯ мали підвищений ризик розвитку раку ендометрія (ВР 2,7; 95 % ДІ 1,0–7,29) [101], що підтверджено наступним систематичним оглядом із трикратним збільшенням ризику [102].

В епідеміології раку ендометрія кілька чинників вважають пов'язаними із СПКЯ. Молоді жінки з раком ендометрія, які, найімовірніше, не зможуть народити й будуть безплідними, мають вищий рівень гірсутизму й досить високий ризик олігоменореї [103]. Ожиріння і ЦД 2 типу, які притаманні жінкам із СПКЯ, також слугують чинниками ризику раку ендометрія [104–107]. У жінки із цими факторами ризику низька фізична активність додатково підвищує ризик раку [108].

Нині немає даних щодо підтримки рутинної біопсії ендометрія у безсимптомних жінок [109] або УЗД-скринінгу ендометрія [110]. УЗД у жінок без аномальних кровотеч має погану точність діагностики для виявлення внутрішньоматкової патології [110, 111]. Американське товариство раку рекомендує не проводити рутинний скринінг раку ендометрія у жінок із середнім або

підвищеним ризиком (за винятком синдрому Лінча¹), але жінки повинні бути поінформовані щодо необхідності повідомляти про раптові кровотечі і кров'яні виділення [112].

2.6. Цінності та переваги

Виносячи цю рекомендацію для підвищення обізнаності про ризик розвитку раку ендометрія у жінок із СПКЯ, особливо з аномальними матковими кровотечами, тривалою аменореєю, діабетом і/або ожирінням, ми вважаємо, що пріоритет слід надавати наслідкам розвитку раку ендометрія, і цей пріоритет компенсує обмеженість доступних даних щодо незалежного зв'язку із СПКЯ.

Ожиріння

2.7. Збільшення ожиріння, особливо абдомінального, асоціюється з гіперандрогенемією і високими метаболічними ризиками (див. керівні настанови щодо профілактики серцево-судинних захворювань [2]). Тому ми рекомендуємо скринінг на виявлення ожиріння в підлітків і жінок із СПКЯ шляхом розрахунку ІМТ і вимірювання об'єму талії (1|⊕⊕⊕⊕).

2.7. Доказова база

Поширеність ожиріння при СПКЯ

Поширеність ожиріння значно відрізняється у всьому світі; однак дослідження, проведені в різних країнах з істотно відмінними показниками ожиріння (30–70 %), показали аналогічні показники для поширеності СПКЯ [52, 113]. Навіть якщо невідомо, що захворюваність на СПКЯ може зростати паралельно епідемії ожиріння, повідомлялося про помірну, але недостовірну тенденцію поширеності СПКЯ зі збільшенням ІМТ [114]. Ожиріння також може групуватися в сім'ях із СПКЯ [97, 115], і спрямування на цей напрям у спеціалізованих клініках може також підвищити асоціацію СПКЯ з ожирінням [116].

Вплив ожиріння на фенотип СПКЯ

Ожиріння в цілому й абдомінальне ожиріння зокрема призводять до відносної гіперандрогенемії, що характеризується зниженням рівня SHBG і збільшенням дії біодоступних андрогенів на цільові тканини [117, 118]. Абдомінальне ожиріння також асоціюється з підвищенням утворення тестостерону й відсотка андрогенів, що не зв'язані з SHBG, — дегідроепіандростерону й андростендіону [119]. Рівень естрогенів, особливо естрону, також може бути вищим за наявності СПКЯ [120].

Порушення менструального циклу стають частішими, якщо надлишкова маса тіла з'являється в

період статевого дозрівання, а не в період дитинства [121]. У дорослих жінок із СПКЯ з надлишковою масою тіла й ожирінням менструальні порушення та хронічна олігоановуляція частіші, ніж у жінок із нормальною масою тіла [118]. Жінки із СПКЯ і ожирінням виказують ослаблену чутливість і меншу частоту настання вагітності у відповідь на фармакологічне лікування для індукції овуляції такими препаратами, як кломіфену цитрат, гонадотропіни або пульсаційне ГнРГ [54, 68, 122].

Ожиріння збільшує ризик метаболічного синдрому, порушення толерантності до глюкози/ЦД, дисліпидемії та ІР [118, 119, 123–128]. Тривалі дослідження показали, що ІР може погіршуватися із плином часу [125]. Отже, ожиріння має негативний вплив, який може перевищувати негативний вплив СПКЯ.

2.7. Цінності та переваги

Виносячи цю рекомендацію, комісія вважає, що надлишкова маса тіла й ожиріння можуть мати важливий вплив на ранній розвиток СПКЯ і на клінічні вияви [93, 129, 130]. Ступінь ожиріння і, можливо, його розподіл можуть змінитися від юності до постменопаузального віку, і необхідно контролювати ці зміни.

Депресія

2.8. Ми пропонуємо у жінок і підлітків із СПКЯ проведення скринінгу на депресії і тривоги за даними анамнезу та, якщо вони виявлені, забезпечити відповідну корекцію і/або лікування (2|⊕⊕○○).

2.8. Доказова база

Невеликі обсерваційні популяційні дослідження і дослідження з обстеження пацієнтів за принципом випадок-контроль (case-control study) послідовно демонструють підвищену поширеність депресії у жінок із СПКЯ. У жінок із СПКЯ порівняно з групою контролю, не відповідною за ІМТ, анкети самооцінки демонструють підвищену частоту симптомів депресії [131–133]. Крім того, у дослідженнях із прямим психіатричним опитуванням частота епізодів великої депресії та рецидивної депресії була вищою (ВШ 3,8; 95 % ДІ 1,5–8,7; $p = 0,001$), а кількість спроб самогубства була в сім разів більшою у випадках СПКЯ порівняно із контролем [134]. У тривалому дослідженні з вивчення змін у шкалі депресії захворюваність на депресію становила 19 % протягом 1–2 років спостереження [135]. Підвищена поширеність депресії і депресивних симптомів у жінок із СПКЯ, імовірно, залежить від ожиріння, рівня андрогенів,

¹ Синдром Лінча — сімейний раковий синдром. Характерні множинні аденокарциноми ендометрія або ободової кишки. Виокремлюють дві форми. Синдром Лінча I: автосомно-домінантний тип спадкування; ранній вік початку захворювання; локалізація пухлини товстої кишки переважно правобічна; виникають первинно-множинні синхронні пухлини. Синдром Лінча II: ознаки такі ж, як при синдромі Лінча I, але з одночасним або послідовним розвитком раку матки, яєчників, шлунка, сечового міхура та ін. Цю форму синдрому частіше діагностують у жінок (прим. перекладача).

гірсутизму, акне і безпліддя [131–133, 135–137]. Таким чином, вивчення депресії з використанням різних груп пацієнтів і методів ідентифікації продемонструвало підвищену поширеність депресії у жінок із СПКЯ [138].

Епідеміологічні і клінічні дослідження за принципом випадок-контроль, а також дослідження з використанням психіатричного опитування демонструють вищі темпи тривоги та панічних розладів у жінок із СПКЯ [134, 137, 139]. Крім того, розлади харчової поведінки частіше зустрічаються у жінок із СПКЯ (ВШ 6,4; 95 % ДІ 1,3–31; $p = 0,01$) [132] і охоплюють випадки ожерливості (12,6 і 1,9 % відповідно; $p < 0,01$) [133]. Хоча анамнез депресії або тривоги може бути наявним у багатьох жінок і підлітків із СПКЯ, для тих, у кого відсутній попередній діагноз, може бути корисним просте скринінгове анкетування за допомогою двох пунктів, таких як PHQ-2¹ [140]. Тих, у кого виявляють депресію і тривогу, слід направити на подальше лікування.

Розлади дихання вві сні/обструктивне апное вві сні (ОАС)

2.9. Ми пропонуємо скринінг підлітків і жінок із СПКЯ з надлишковою масою тіла/ожирінням для визначення симптомів, що вказують на ОАС і, в разі їх виявлення, підтвердження остаточного діагнозу за допомогою полісомнографії. Якщо ОАС діагностують, пацієнтів слід направляти у лікувальні заклади для проведення відповідного лікування (2|⊕⊕○○).

2.9. Доказова база

У жінок із СПКЯ розвивається ОАС із такою ж або з більшою частотою, як і в чоловіків. Вважають, що висока поширеність ОАС — це вияв гіперандрогенії (визначальної риси СПКЯ), а також ожиріння (поширеного за СПКЯ) [141, 142], хоча самі по собі ці чинники не пояснюють повною мірою наявності симптому. Навіть після контролю за ІМТ у жінок із СПКЯ шанси мати порушення дихання вві сні були у 30 разів, а денну сонливість — у дев'ять разів вищими, ніж у групі контролю [141]. Також виявилось, що жінки із СПКЯ, які приймають оральні контрацептиви, рідше мають порушення дихання вві сні [141] відповідно до нижчої ймовірності порушення дихання вві сні в жінок у постменопаузі, які отримували замісну гормональну терапію [143]. Нарешті, жінки із СПКЯ мали значно вищий середній індекс апное-гіпноное порівняно з відповідною за вагою контрольною групою ($22,5 \pm 6,0$ і $6,7 \pm 1,7$ відповідно; $p < 0,01$) з більш явною різницею у швидкості руху очей уві сні ($41,3 \pm 7,5$ і $13,5 \pm 3,3$ відповідно; $p < 0,01$) [143]. Таким чином, ризик наявності ожиріння недостатній для пояснення високої по-

ширеності порушення дихання вві сні при СПКЯ, а отже, мають існувати додаткові чинники.

Використання під час лікування ОАС у хворих із СПКЯ постійного позитивного тиску в дихальних шляхах показало помірне поліпшення ІР після контролювання ІМТ ($p = 0,013$) [144]. У молодих жінок з ожирінням і СПКЯ успішне лікування ОАС покращує чутливість до інсуліну, знижує симпатичну активність, а також знижує діастолічний тиск. Величина цих позитивних ефектів регулюється годинами використання безперервного позитивного тиску в дихальних шляхах і ступенем ожиріння.

2.9. Цінності та переваги

Складно діагностувати аномалії сну на основі анамнезу та фізикального обстеження або анкетування. Полісомнографію слід виконувати в сертифікованій лабораторії сну з відповідною акредитацією. Інтерпретацію і рекомендацію(ї) для лікування порушення дихання вві сні/ОАС повинні проводити сертифіковані експерти в галузі медицини сну.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ)

2.10. Ми пропонуємо бути ознайомленими щодо можливості НАЖХП і НАСГ, але не рекомендуємо проведення рутинного скринінгу (2|⊕○○○).

2.10. Доказова база

НАЖХП характеризується надлишковим накопиченням жиру в печінці (стеатоз), у той час як НАСГ визначає підгрупу НАЖХП, в якому стеатоз співіснує з пошкодженням клітин печінки й запаленням (після заперечення інших причин захворювання печінки — вірусних, автоімунних, генетичних, споживання алкоголю тощо). Первинна НАЖХП/НАСГ найчастіше асоціюється з ІР і її фенотипічними виявами [145]. Поширеність ультразвукового підтвердження НАЖХП в загальній популяції становить 15–30 % [146]. До чинників ризику, які відповідають за СПКЯ, належить збільшення віку, етнічна приналежність та метаболічна дисфункція (ожиріння, гіпертонія, дисліпідемія, цукровий діабет). Оскільки багато жінок із СПКЯ мають метаболічні порушення, асоціація СПКЯ з НАЖХП — не несподіванка, проте доступна література неповна, особливо щодо ризику НАСГ [147]. Клінічні дослідження показують, що поширеність НАЖХП в популяції становить 15–60 % залежно від показника, який використовується для визначення пошкодження печінки (збільшення в сироватці аланінамінотрансферази або УЗД), наявності ожиріння, а також етнічної

¹ PHQ-2 — Анкета здоров'я пацієнта-2 (прим. перекладача).

приналежності [147–153]. Досі не зрозуміло, чи може бути залучений надлишок андрогенів у патофізіології НАЖХП у жінок із СПКЯ [153–155]. Таким чином, у жінок із СПКЯ і метаболічними чинниками ризику і/або ІР може проводитися скринінг з використанням сироваткових маркерів дисфункції печінки. Якщо сироваткові маркери підвищені, може бути обґрунтованою неінвазивна кількісна оцінка фіброзу за допомогою ультразвуку й біопсії печінки [156].

2.10. Цінності та переваги

Виносячи цю рекомендацію, ми вважаємо, що пріоритет слід надавати виявленню цього потенційно серйозного ускладнення у жінок із СПКЯ з ІР і/або метаболічним синдромом. Проте сьогодні немає простого й надійного перевірного тесту для НАЖХП, тому що підвищені в сироватці трансамінази мають низьку чутливість і специфічність. Ми також вважаємо, що пріоритетом досліджень для майбутніх рекомендацій має бути вивчення справжньої поширеності НАЖХП у співпраці з гастроентерологами та гепатологами, які можуть виявляти й застосовувати надійні маркери НАСГ. Нарешті, немає затвердженого препарату для лікування НАЖХП, хоча вважають, що може бути корисною терапія зміною способу життя, використання інсуліносенситайзерів і антиоксидантів.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2)

2.11. Ми рекомендуємо використовувати пероральний тест толерантності до глюкози (ПТТГ) (що складається з визначення рівня глюкози натще і через 2 години після навантаження 75 г глюкози перорально) для виявлення порушення толерантності до глюкози (ПТГ) і ЦД2 у підлітків і дорослих жінок із СПКЯ, оскільки вони мають високий ризик таких порушень (1|⊕⊕⊕○). Визначення рівня глікованого гемоглобіну (HgbA1c) може розглядатися, якщо пацієнт не в змозі або не бажає проводити ПТТГ (2|⊕⊕○○). Повторний скринінг пропонується кожних 3–5 років або частіше, якщо прогресують клінічні фактори, такі як центральне ожиріння, істотно збільшується маса тіла і/або симптоми діабету (2|⊕⊕○○).

2.11. Доказова база

Підлітки і дорослі жінки із СПКЯ мають підвищений ризик ПТГ і ЦД2 [125, 126, 157]. Діагноз СПКЯ означає 5–10-кратне підвищення ризику розвитку ЦД2 [125, 126, 157]. Загальна поширеність толерантності до глюкози серед американських жінок і підлітків із СПКЯ становила 30–35 %, серед яких 3–10 % мали ЦД2. Серед жінок із СПКЯ без ожиріння частота ПТГ становила 10–15 %, а ЦД2 — 1–2 % [125, 126, 157]. Обмежені дослідження показали погану чутливість визначення глікованого гемоглобіну (HbA1c) для виявлення ПТГ [158, 159]. Пацієнти з ЦД2 мали значно вищу поширеність

ЦД2 серед родичів першого ступеня споріднення, що підтверджує сімейний анамнез як важливий фактор ризику. Численні дослідження також показали погіршення толерантності до глюкози при подальшому спостереженні [126, 158, 160].

Унаслідок високого ризику ПТГ і ЦД2 у хворих із СПКЯ періодичний скринінг пацієнтів для виявлення ранніх відхилень у толерантності до глюкози рекомендується проводити кільком науковим організаціям, хоча періодичність скринінгу не зазначено [161–163].

2.11. Цінності та переваги

Виносячи цю рекомендацію, комісія вірить у силу доказів щодо тісного зв'язку між СПКЯ і діабетом і вважає, що зниження захворюваності на ПТГ/діабет завдяки ранній діагностиці та лікуванню переважає будь-які непередбачені труднощі або ускладнення від скринінгу. Ми рекомендували проведення орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) більше, ніж HbA1c, через можливість підвищеної асоціації між ПТГ і серцево-судинними захворюваннями у жінок [164, 165] і можливості виявлення жінок з ризиком гестаційного ЦД до вагітності. Жінки із СПКЯ і ПТГ на ранніх термінах вагітності мають більший ризик розвитку гестаційного ЦД [166], але на сьогодні недостатньо даних, щоб рекомендувати більш ранній скринінг на гестаційний ЦД у жінок із СПКЯ. Враховуючи відсутність доказів, ми доволно рекомендуємо, що ідеальний період для повторного скринінгу — це період 3–5 років.

Ризик серцево-судинних захворювань

2.12. Ми рекомендуємо підліткам і жінкам із СПКЯ провести скринінг на такі чинники ризику серцево-судинних захворювань (див. табл. 5): сімейний анамнез ранніх серцево-судинних захворювань, куріння, ПТГ/ЦД2, гіпертонія, дисліпідемія, ОАС і ожиріння (особливо абдомінальне ожиріння, що прогресує) (1|⊕⊕○○).

2.12. Доказова база

Члени товариства AE & PCOS провели систематичний аналіз і опублікували узгоджену заяву щодо оцінки серцево-судинного ризику та профілактики серцево-судинних захворювань у жінок із СПКЯ [167] (див. табл. 5). На додаток до підвищення рівня тригліцеридів і зменшення холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) жінки із СПКЯ незалежно від ІМТ мають підвищений холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і холестерин не-ЛПВЩ [117, 167]. Жінкам із СПКЯ при кожному відвідуванні клініки слід визначати ІМТ і артеріальний тиск (а також вимірювати окружність талії, якщо в пацієнтки відсутнє ожиріння; відхилення від норми ≥ 36 дюймів (91 см), і після встановлення діагнозу СПКЯ додаткове тестування має охоплювати повний ліпідний профіль натще (загальний

холестерин, холестерин ЛПНЩ, холестерин не-ЛПВЩ, холестерин ЛПВЩ і тригліцериди).

Хоча виявлення гіпертензії було суперечливим, жінки із СПКЯ можуть належати до групи ризику, принаймні в пізнішому віці [168–170]. Хоча в багатьох дослідженнях систолічний і діастолічний артеріальний тиск був нормальним [168–171], інші дослідження виявили підвищення середнього артеріального тиску і виміряного амбулаторно систолічного тиску у жінок із СПКЯ порівняно з контрольною групою [172]. Крім того, також було продемонстровано нижче нічне падіння середнього артеріального тиску в огрядних підлітків із СПКЯ [171, 173].

Анатомічні докази ранніх ішемічних та інших судинних захворювань при СПКЯ були задокументовані з використанням різноманітних методів. Збільшення товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії, яке є незалежним предиктором інсульту та інфаркту міокарда, було відзначено в пацієток із СПКЯ порівняно з жінками відповідного віку контрольної групи [174]. Інший маркер атеросклерозу — кальцифікація коронарних артерій — частіше зустрічається в жінок із СПКЯ, ніж у контрольній групі, навіть після поправки на вплив віку та ІМТ [175–177]. Ехокардіографія виявила анатомічні та функціональні відмінності між жінками із СПКЯ і групою контролю, зокрема збільшення розміру лівого передсердя, збільшення індексу маси лівого шлуночка, нижчу фракцію викиду лівого шлуночка [178] і діастолічну дисфункцію [179, 180]. Слід зазначити, що індекс маси лівого шлуночка має лінійний зв'язок зі ступенем ІР [178].

Деякі, але не всі, дослідження [181–183] демонструють порушення функції ендотелію в жінок із СПКЯ як відображення зниженої реакції плечової артерії на гіперемію [184, 185] і зниження судинного комплаєнсу незалежно від ожиріння, ІР, загального Т або загального холестерину [186]. Було зареєстровано поліпшення функції ендотелію в разі зменшення ІР на тлі препаратів, які знижують гіперінсулінізм, або внаслідок втрати маси тіла [187–190]. Суперечливі дані в різних дослідженнях можуть бути результатом гетерогенного характеру досліджених популяцій.

Незважаючи на зростання поширеності серцево-судинних факторів ризику в жінок із СПКЯ, кількість тривалих досліджень обмежена, до того ж вони занадто малі, щоб виявити відмінності в частоті подій [191]. Проте епідеміологічні дані послідовно вказують на збільшення серцево-судинного ризику в жінок з ознаками СПКЯ. У дослідженні здоров'я медсестер (Nurses' Health Study) зазначено, що скоригований відносний ризик для ішемічної хвороби серця у жінок з історією нерегулярних менструальних циклів становить 1,53 (95 % ДІ 1,24–1,90) [192]. Крім того, дослідження за принципом випадок-контроль, проведене на основі бази даних Дослідження

здоров'я жінок (Women's Health Study), показало, що жінки, в яких розвинулися серцево-судинні події, рівень білка, що зв'язує статеві гормони (SHBG), був нижчим, а розрахунковий показник індексу вільних андрогенів вищим [193]. Серед жінок у постменопаузі, оцінених за підозрою на ішемію, клінічні особливості СПКЯ асоціювалися з вищим ризиком ішемічної хвороби серця за даними ангіографії і погіршенням виживання без серцево-судинних подій [194].

2.12. Цінності та переваги

Ми визнаємо брак досліджень, що вказують на частоту серцево-судинних подій і віку їх початку в жінок із СПКЯ; тому ми зосередилися на факторах ризику серцево-судинних захворювань. Проте вони не обов'язково ототожнюються із цими подіями або смертністю.

3.0. ЛІКУВАННЯ

Гормональні контрацептиви (ГК): показання та скринінг

3.1. Ми рекомендуємо ГК (тобто оральні контрацептиви, пластирі або вагінальне кільце) як засоби першої лінії для корекції розладів менструацій і гірсутизму/акне при СПКЯ (див. керівні настанови з гірсутизму в посиланні 1, рекомендація 2.1.1), які лікують одночасно ці дві проблеми (1|⊕⊕○○).

3.2. Ми рекомендуємо скринінг для визначення протипоказань до використання ГК через встановлені критерії (див. табл. 6 і посилання 3) (1|⊕⊕⊕○). Для жінок із СПКЯ ми не пропонуємо віддавати перевагу одному ГК над іншим (2|⊕⊕○○).

3.1–3.2. Доказова база

У жінок із СПКЯ прогестин, що міститься в ГК, пригнічує рівень ЛГ і, отже, утворення андрогенів яєчниками, а естроген збільшує SHBG, тим самим зменшуючи біодоступність андрогенів. Крім того, деякі прогестини мають антиандрогенні властивості у зв'язку з їх антагоністичними ефектами на рецептори андрогенів і/або до гальмування активності 5α-редуктази [195], що стало причиною тверджень про високу ефективність специфічних складів без підтвердження доказами клінічних випробувань 1-го рівня. Вибір пероральних ГК проти парентеральних (тобто пластиря або вагінального кільця) невизначений, хоча співвідношення ризику й користі можуть відрізнятися для різних препаратів і з різними прогестинами в оральних контрацептивах. Існує низка доказів, що продовжений цикл ГК (порівняно із циклічною терапією) спричиняє значну гормональну супресію і запобігає рикошету функції яєчників під час перерви в прийомі препаратів [196].

ГК, чутливість до інсуліну й толерантність до глюкози

Вплив ГК на вуглеводний обмін у жінок із СПКЯ все ще вважається сумнівним, тому що проведені на цей час дослідження невеликі й короткострокові, і для оцінки кінцевих точок вони використовували різні методики. Проведені головним чином перехресні дослідження у здорових жінок виявили знижену чутливість до інсуліну і збільшену відповідь глюкози під час проведення тесту з навантаженням глюкозою на тлі використання ГК, хоча ці результати варіювали залежно від дози естрогенів і типу прогестинів, які використовувалися [197–202]. Остаточна андрогенна активність прогестину, що міститься в складі ГК, може впливати на метаболізм глюкози більше, ніж доза етинілестрадіолу [203–207]. Деякі із цих досліджень встановили, що ГК негативно впливає на толерантність до глюкози в жінок із СПКЯ, які мають ожиріння, але не в худих пацієнток [208–210], проте наш систематичний огляд це не підтверджує [211].

Відсутні доступні дані щодо оцінки довгострокового впливу ГК на толерантність до глюкози в жінок із СПКЯ, які мають або не мають ЦД. На основі Кокранівського метааналізу було зроблено висновок, що ГК істотно не впливають на толерантність до глюкози, хоча цей висновок був заснований на обмежених доказах низької якості [203]. Водночас довгострокові дослідження, проведені у здорових жінок, є обнадійливими, оскільки використання в них ГК не призвело до збільшення захворюваності на ЦД2 як у загальній популяції [202], так і в жінок з історією гестаційного ЦД [205, 206] і не було пов'язано з підвищеним ризиком розвитку ускладнень у жінок із ЦД 1 типу [205]. Таким чином, Американська діабетична асоціація разом із Центром із контролю і профілактики хвороб (CDC) дійшли висновку, що ГК не протипоказані жінкам з діабетом без судинних ускладнень [3, 212].

ГК і ліпіди

Як і стосовно метаболізму глюкози, вплив ГК на ліпідний обмін, мабуть, пов'язаний із формулами препаратів, які використовуються. Коли естрогенна активність переважає, відбувається збільшення холестерину ЛПВЩ і зниження рівнів холестерину ЛПНЩ, у той час як у разі вищої андрогенної активності відбуваються зворотні зміни [198, 202, 205, 213–215]. Проте ліпіди, очевидно, менш чутливі до залишкової андрогенної властивості прогестинів [198, 213, 216–218]. Здатність ГК до підвищення рівня холестерину ЛПВЩ — найбільш сприятливий і перспективний метаболічний ефект при СПКЯ, який може подолати негативний вплив на тригліцериди й холестерин ЛПНЩ, оскільки низький рівень холестерину ЛПВЩ може бути

критично важливою ланкою між СПКЯ та метаболічним синдромом [208, 219–223].

ГК і маса тіла

Вплив ГК на масу тіла й розподіл жиру у здорових жінок і жінок із СПКЯ подібний. Зокрема, індекс маси тіла і співвідношення окружності талії і стегон не змінювалися [209, 211, 220, 224–226], а іноді покращувалися незалежно від супутнього ожиріння [227].

3.1–3.2. Цінності та переваги

Під час оцінки переваг та ризиків лікування ГК жінок із СПКЯ ми перш за все брали до уваги проблеми, пов'язані з нелікованою менструальною дисфункцією, і якість життя, пов'язану з ановуляторними кровотечами та гірсутизмом. Рекомендації зі скринінгу відповідають сучасним принципам медичних керівних настанов ВООЗ та CDC (табл. 6) [3, 228]. У підготовці цих рекомендацій Комітет настійно вважає, що необхідно проводити великі контрольовані дослідження, щоб оцінити ризик довгострокового використання ГК у жінок із СПКЯ, особливо за наявності ожиріння, інсулінорезистентності й порушень ліпідного обміну. Є недостатньо даних щодо жінок із СПКЯ, у яких збільшився ризик тромбоемболії на тлі прийому певних препаратів ГК, хоча препарати можуть відрізнятися щодо ризику тромбоемболії в загальній популяції. Бракує даних, щоб визначити оптимальну тривалість лікування ГК. Жінкам із тяжким гірсутизмом або протипоказаннями до гормональної контрацепції можуть знадобитися інші методи лікування, такі як антиандрогени (спіронолактон, флутамід, фінастерид тощо) або механічна епіляція (лазерна, електроліз тощо) (див. керівні настанови щодо гірсутизму в посиланні 1).

Роль вправ у терапії зміни способу життя

3.3. Ми пропонуємо використовувати ЛФК в лікуванні надлишкової маси тіла й ожиріння при СПКЯ (2⊕⊕○○). Хоча великих рандомізованих досліджень щодо фізичних вправ при СПКЯ немає, ЛФК, окремо або в поєднанні з дієтотерапією, покращує втрату маси тіла і знижує серцево-судинні чинники ризику та ризик діабету серед населення в цілому.

3.3. Доказова база

У загальній популяції добре відомо, що стан серцево-судинної системи за даними вимірів максимального споживання кисню під час вправ слугує незалежним предиктором серцево-судинної смертності [229]. Це залишається суттєвим чинником після поправки на вік, куріння, виміри холестерину, діабет, гіпертонію та сімейний анамнез серцево-судинних захворювань. У цілому серед загальної популяції є вагомні докази, що метаболічний стан

поліпшується лише за допомогою фізичних вправ, і це знижує ризик розвитку діабету [230]. Фізична активність від помірної до інтенсивної протягом тридцяти хвилин на день ефективна у зниженні розвитку метаболічного синдрому й діабету [231, 232]. Існує кілька клінічних досліджень щодо впливу ЛФК на жінок із СПКЯ, відсутні дані щодо великих рандомізованих досліджень [233], проте є рекомендації щодо втрати маси тіла, яка поліпшує овуляцію і зменшує ІР [234–239].

3.3. Цінності та переваги

Незважаючи на обмеження доказів щодо СПКЯ, ми припускаємо, що користь фізичних вправ для поліпшення метаболічної хвороби досить сильна, щоб сприяти цій рекомендації, незважаючи на нечисленність контрольованих випробувань, доступних для огляду.

Роль схуднення в терапії зміною способу життя

3.4. Ми припускаємо, що тактика, спрямована на втрату маси тіла, починається з дієти з обмеженою калорійністю (без доказів того, що один тип дієти перевершує інший) для підлітків і жінок із СПКЯ, які мають надлишкову масу тіла або страждають від ожиріння (2|⊕⊕○○). Втрата маси тіла за цих обставин, імовірно, має позитивне значення як для репродуктивної, так і для метаболічної дисфункції. Втрати маси тіла, імовірно, недостатньо для лікування у жінок із СПКЯ з нормальною масою тіла.

3.4. Доказова база

Втрата маси тіла, як правило, рекомендується як терапія першої лінії для жінок з ожирінням і СПКЯ. Втрати маси тіла при СПКЯ досягають за допомогою зміни способу життя, використання лікарських засобів, призначених для зниження маси тіла, і бариатричної хірургії [239–242]. Дослідження, проведені після тривалого зниження маси тіла (до 61 % від початкової) за допомогою бариатричної хірургії [241] або довгострокової дієтотерапії [242], показують, що в жінок з ожирінням і СПКЯ може бути досягнуто нормалізації гіперандрогенії. Проте мало даних задокументованого подальшого поліпшення щодо гірсутизму [243, 244]. Менструальна функція поліпшується в деяких жінок зі зменшенням маси тіла щонайменше на 5–10 % [243], проте відсутні довгострокові дані, доступні для оцінки стійкості менструального циклу, і мало даних щодо настання вагітності після зниження маси тіла. Невеликі неконтрольовані дослідження зі зниження маси тіла [245, 246] надали деякі свідчення щодо поліпшення в короткостроковій перспективі частоти настання вагітності та зниження потреби у проведенні індукції овуляції або інших заходів із лікування безпліддя,

хоча відсутні будь-які рандомізовані контрольовані дослідження, що підтверджують роль втрати маси тіла в поліпшенні частоти настання вагітності. У відповідь на те, що втрата маси тіла є варіабельним чинником, варто зазначити, що не у всіх жінок відбувається відновлення овуляції або менструації, незважаючи на таке зниження маси тіла [241, 242, 247, 248]. Хоча поліпшення репродуктивного й метаболічного статусу при СПКЯ було описано для всіх методів втрати маси тіла, у літературі відсутні довгострокові дослідження щодо будь-якого із цих заходів. Наш власний метааналіз показав, що втрата маси тіла мала мінімальний вплив на гірсутизм і фертильність, хоча були значні покращення деяких метаболічних параметрів (в основному глікемічні ефекти, по'язані з поліпшенням глікемії натще та рівня інсуліну) [249, 250].

3.4. Цінності та переваги

Дані, отримані в загальній популяції в нашому метааналізі щодо жінок із СПКЯ, підтримують роль зміни способу життя для профілактики і лікування метаболічної дисфункції. Ми знайшли небагато доказів на підтримку зміни способу життя в лікуванні безпліддя, хоча інші звіти [251] і національні настанови [252] вважають її корисною. Ми приписуємо недостатню документованість додаткових переваг відсутності добре спланованих досліджень у цій галузі. Незважаючи на відносну відсутність доказів того, що втрата маси тіла покращує СПКЯ як такий, ми рекомендуємо зміну способу життя жінкам із СПКЯ з надлишковою масою тіла й ожирінням. У жінок із СПКЯ, які регулярно займаються вправами й розумно вживають їжу, це також може бути корисним у профілактиці прибавки маси тіла.

Використання метформіну в дорослих

3.5. Ми пропонуємо не використовувати метформін як терапію першої лінії шкірних виявів, для профілактики ускладнень вагітності або для лікування ожиріння (2|⊕⊕○○).

3.6. Ми рекомендуємо метформін у жінок із СПКЯ, які мають ЦД2 або ПТГ, з неефективним лікуванням зміною способу життя (1|⊕⊕⊕○). Для жінок із СПКЯ з нерегулярним менструальним циклом, які не можуть отримувати або не переносять ГК, ми пропонуємо метформін як терапію другої лінії (2|⊕⊕⊕○).

3.5–3.6. Доказова база

Використання метформіну було запропоновано для низки супутніх захворювань у жінок із СПКЯ. Деякі з них дискутувались в інших керівних настановах, зокрема щодо гірсутизму [1] та лікування серцево-судинних чинників ризику, як первинна профілактика серцево-судинних захворювань і ЦД2 в пацієнтів із метаболічним ризиком [2]. Ми

погоджуємося із пропозицією, що метформін не слід використовувати для лікування гірсутизму. Не достатньо вивчено вплив вживання метформіну на акне [253, 254]. Ми згодні з рекомендацією, що зміну способу життя слід вважати терапією першої лінії для жінок із СПКЯ із підвищеним метаболічним ризиком [2].

У деяких дослідженнях метформін асоціювався з втратою маси тіла [76, 230], але не в нашому метааналізі [211]. Систематичний огляд і метааналіз показали, що у випробуваннях з використанням метформіну порівняно з плацебо в жінок із СПКЯ відбувається значна втрата маси тіла [255]. Абсолютна втрата маси тіла становила близько 2,7 кг, що еквівалентно 2,9 % зниження маси тіла, а це співмірно з тим, що відбувається при лікуванні орлістатом [256]. Проте метформін не посилює втрату маси тіла в пацієнтів, які використовують дієту і програми фізичних вправ [255, 257]. Якщо для лікування ожиріння використовують одночасно втрату маси тіла і зміни способу життя, немає жодної користі в додаванні метформіну. Таким чином, дієта і фізичні вправи, але не метформін, мають бути терапією першої лінії в жінок із СПКЯ з ожирінням. Лікування метформіном може залишатися на розгляд, якщо дієта і фізичні вправи виявилися безуспішними для пацієнтки.

Одним із найважливіших клінічних результатів, продемонстрованих під час лікування метформіном, стало поліпшення менструального циклу [258], а отже, метформін може використовуватися для регулювання менструацій [258]. Систематичний огляд і метааналіз показали поліпшення частоти овуляцій у жінок, які приймають метформін [254]. Невідомо, чи відбувається овуляція з частотою, адекватною захисту від раку ендометрія. Дослідження, які безпосередньо порівнювали метформін з оральними контрацептивами, продемонстрували, що метформін не такий ефективний, як оральні контрацептиви, у регулюванні менструального циклу [208, 259].

У пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози зміна способу життя за допомогою вправ і дієти може зменшити прогресування ЦД2 на 58 % порівняно зі зниженням на 31 % у разі прийому метформіну [230]. Крім того, ці переваги зберігаються впродовж 10 років від початку; зі зміною способу життя захворюваність на діабет знижується на 34 %, а метформін знижує її на 18 % [230]. Проте інтенсивна зміна способу життя, але не метформін, була єдиною терапією, яка в пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози відновлює нормальну толерантність до глюкози [230, 260]. Подібні дослідження в жінок із СПКЯ і ПТГ занадто малі та обмежені за тривалістю, щоб визначити, чи попереджає метформін розвиток ЦД2 або спричиняє регресію для нормальної толерантності до глюкози [259, 261]. Метформін рекомендується для профілактики

ЦД у жінок із СПКЯ і ПТГ, коли зміна способу життя не має успіху.

3.5–3.6. Цінності та переваги

Комітет вважає, що пріоритет має бути спрямований на ефективне лікування. Хоча кращим засобом лікування для профілактики ЦД2 є дієта і зміна способу життя, існує значна кількість жінок, у яких ці заходи не матимуть ефекту. Незважаючи на те, що лікування метформіном витратне і має ризик побічних ефектів, комітет вважає, що метформін може надати можливість для лікування ПТГ у тих жінок, які не в змозі змінити спосіб життя.

Лікування безпліддя

3.7. Ми рекомендуємо кломіфену цитрат (або подібні модулятори естрогенів, такі як летрозол) як терапію першої лінії ановуляторного безпліддя у жінок із СПКЯ (1|⊕⊕⊕⊕).

3.8. Ми пропонуємо використовувати метформін як ад'ювантну терапію безпліддя, щоб запобігти синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) у жінок із СПКЯ, яким проводять запліднення *in vitro* (ЕКО) (2|⊕⊕⊕⊕).

3.7–3.8. Доказова база

У кількох великих багатоцентрових дослідженнях безпліддя при СПКЯ активно вивчали кломіфен і метформін [76, 262–265]. Майже у всіх обстежених кломіфен поліпшував частоту вагітності порівняно з метформіном, як і порівняно з ін'єкціями гонадотропіну [266]. Нещодавно проведений метааналіз інсулінових сенситайзерів у лікуванні безпліддя при СПКЯ довів, що «використання метформіну для поліпшення репродуктивної функції в жінок із СПКЯ, імовірно, обмежене» [254]. У цьому огляді не було ніяких доказів, що метформін покращує частоту народження живих дітей, якщо він використовувався окремо (спільне ВШ 1,00; 95 % ДІ 0,16–6,39) або в комбінації з кломіфеном (загальне ВШ 1,05; 95 % ДІ 0,75–1,47) [254]. Метформін був рекомендований для використання в лікуванні безпліддя частково тому, що, як вважають, воно асоціюється з монофолікулярною овуляцією і низькою частотою багатоплідної вагітності. Жодне з досліджень не мало відповідної сили, щоб виявити відмінності в показниках багатоплідної вагітності, хоча в цих дослідженнях випадки багатоплідної вагітності на метформіні були рідкісними ($\leq 5\%$) [76, 262–266] і більш подібними (близько 5 %) з кломіфеном. Переваги зниження частоти багатоплідної вагітності мають бути збалансовані, по суті, з нижчою частотою вагітності та нижчою плодючістю на овуляцію лише на метформіні [76].

Інгібітори ароматази були запропоновані як пероральні препарати, і хоча накопичені дані свідчать про невизначене співвідношення ризик-користь для лікування безпліддя [267], недавнє велике фінансо-

ване НІН багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване клінічне випробування (n = 750) було завершено з помітною перевагою в частоті народження живих дітей у жінок із СПКЯ, які використовували для лікування ановуляторного безпліддя летрозол порівняно із кломіфеном (з порівняним профілем безпеки й толерантності між препаратами) [268]. Ці результати можуть змінити рекомендації щодо першої лінії лікування в подальшому перегляді цієї настанови. Хоча побоювання з приводу відносної тератогенності летрозолу порівняно з кломіфеном залишаються, це випробування та інші публікації обнадійливі [269]. Відносний успіх двох препаратів, які модулюють дію естрогенів для досягнення вагітності, ще раз підкреслює роль цього класу препаратів для лікування першої лінії порівняно з інсуліновими сенситайзерами.

Метформін може мати деяке застосування як ад'ювантний агент для лікування безпліддя в деяких жінок із СПКЯ, хоча це, імовірно, буде ефективнішим у жінок з ожирінням, ніж у жінок без ожиріння [74, 267, 270]. Систематичний огляд щодо метформіну виявив, що в жінок, нечутливих до кломіфену, поєднання метформіну і кломіфену призвело до зростання народжуваності живих дітей порівняно з прийомом лише кломіфену (ВР 6,4; 95 % ДІ 1,2–35); метформін також сприяв народжуваності живих дітей більше, ніж використання лапароскопії яєчників (ВР 1,6; 95 % ДІ 1,1–2,5) [271]. Крім того, метформін може запобігти розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників у жінок із СПКЯ, які отримують терапію гонадотропінами для ЗІВ [249, 272].

Рутинне застосування метформіну під час вагітності в жінок із СПКЯ необґрунтоване, хоча може бути корисним для лікування гестаційного діабету [273]. Метааналіз рандомізованих контрольованих випробувань не виявив жодного впливу метформіну на аборти (ВШ 0,89; 95 % ДІ 0,59–1,75; p = 0,9) [238]. Велике рандомізоване контрольоване дослідження не виявило жодної різниці в поширеності преєклампсії, передчасних пологів або гестаційного ЦД у жінок із СПКЯ, які отримували метформін під час вагітності [274]. Метформін був пов'язаний зі значно більш високою частотою шлунково-кишкових розладів, але не мав ніяких серйозних несприятливих наслідків для матері або плода [76, 254, 274].

3.7–3.8. Цінності та переваги

Комітет визнає, що використання летрозолу для лікування безпліддя при СПКЯ перспективне. Проте ми віримо, як і щодо всіх інших знахідок, що публікація відкриття та дайджест, дебати й незалежне підтвердження в інших дослідженнях зумовлює необхідність визнати летрозол препаратом першої лінії в лікуванні безпліддя. Комітет також визнає, що метформін може мати деяку перевагу як ад'ювантний агент у лікуванні безпліддя в жінок з ожирінням, незважаючи на суперечливі систематичні огляди за

цією темою. Інші національні керівні настанови віддають перевагу метформіну більше, ніж у нинішніх керівних настановах [252]. Ми рекомендуємо припинити прийом метформіну (якщо він використовується для лікування СПКЯ, а не для ЦД2) у разі позитивного тесту на вагітність, враховуючи відсутність користі, пов'язаної з його рутинним використанням під час вагітності. В умовах резистентності (ановуляція) або невдачі (відсутність зачаття, незважаючи на овуляцію) на тлі прийому пероральних препаратів першої лінії рекомендується скерування до фахівця з безпліддя для подальшого догляду.

Застосування інших лікарських засобів

3.9. Ми рекомендуємо не використовувати для лікування СПКЯ інсуліносенситайзери, такі як інозітоли (через відсутність користі) або тіазолідиндіони (враховуючи міркування безпеки) (1|⊕⊕⊕⊕).

3.10. Ми пропонуємо не використовувати статини для лікування гіперандрогенії та ановуляції при СПКЯ, поки додаткові дослідження не продемонструють сприятливе співвідношення ризик-користь (2|⊕⊕⊕⊕). Проте ми пропонуємо статини в жінок із СПКЯ, які відповідають показанням для терапії статинами (2|⊕⊕⊕⊕).

3.9–3.10. Доказова база

Хоча велике дослідження II фази за підтримки фармацевтичної компанії надало докази підвищення дозозалежного поліпшення реакції троглітазону в покращенні репродуктивних і метаболічних порушень при СПКЯ [76], надалі не було проведено великих рандомізованих випробувань тіазолідиндіонів при СПКЯ [254]. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) США усунуло троглітазон з ринку у зв'язку з гепатотоксичністю та обмежило використання розіглітазону внаслідок високої частоти серцево-судинних подій. Нещодавно FDA пов'язало піоглітазон з раком сечового міхура. Співвідношення ризик-користь може також бути менш сприятливим для безпліддя, тому що дослідження на тваринах показують, що тіазолідиндіони можуть бути пов'язані з втратою плода (за FDA вагітність категорії C). Хоча відсутні відомі серйозні небажані явища, пов'язані з терапією D-хіро-інозитолом, виникають побоювання з приводу формул препаратів і обмежених доказів його ефективності [275].

Жінкам із СПКЯ притаманні дисліпідемія, зокрема збільшення в судинному руслі холестерину ЛПНЩ, а також попередників біосинтезу статевих стероїдів. Статини чинять кілька дій, наприклад, пригнічення ферменту гідроксиметил-глутаріл-коензим А-редуктаза, що призводить до зниження синтезу холестерину (тим самим зменшуючи концентрації холестерину, що циркулює). Крім того, є деякі докази, що утворення тестостерону в яєчниках може бути зменшене шляхом призначення статинів [276, 277].

Цей ефект може бути зумовлений, принаймні частково, пригніченням росту клітин теки і зменшенням концентрації попередника для синтезу андростендіону [278]. Крім того, статини, імовірно, мають антиоксидантні властивості. Кількість клінічних випробувань, присвячених використанню статинів окремо або в поєднанні з іншими ліками в жінок із СПКЯ, обмежена, і переконливих доказів, що статини полегшують симптоми СПКЯ, бракує, хоча були відзначені поліпшення щодо гіперандрогенії [276, 279–281]. Інші дані показують, що застосування статинів може збільшити ризик розвитку ЦД2 [282].

3.9–3.10. Цінності та переваги

Існують дані на підтримку використання в жінок із СПКЯ нових діабетичних препаратів, які покращують дію інсуліну, таких як аналоги глюкагон-подібного пептиду-1 або інгібіторів дипептилпептидази-4. У статинів є потенційні серйозні побічні ефекти (міопатія і ниркова недостатність), які можуть частіше зустрічатися в жінок, ніж у чоловіків, і ці препарати теоретично є тератогенними (за FDA вагітність категорії X), що вимагає обережності в їх використанні. Доки додаткові дослідження не продемонструють чітке співвідношення ризик-користь на користь статинів для інших аспектів СПКЯ, статини слід використовувати тільки в тих жінок із СПКЯ, які відповідають наявним показанням до терапії статинами.

Лікування підлітків

3.11. Ми пропонуємо ГК як терапію першої лінії в підлітків з підозрою на СПКЯ (якщо терапевтична мета полягає в лікуванні акне, гірсутизму, симптомів ановуляції або для запобігання вагітності) (2|⊕⊕○○). Ми вважаємо, що терапія зміною способу життя (дієта з обмеженням калорій і вправи) з метою втрати маси тіла також має бути терапією першої лінії за наявності надлишкової маси тіла/ожиріння (2|⊕⊕○○). Ми пропонуємо метформін як можливе лікування, якщо мета полягає в лікуванні ПТГ/метаболического синдрому (2|⊕⊕○○). Оптимальна тривалість використання ГК або метформіну досі не визначена.

3.12. Для дівчаток до початку менархе, у яких є клінічні та біохімічні докази гіперандрогенії з наявністю передчасного пубертату (тобто розвитку молочної залози \geq IV стадії за Таннером), ми пропонуємо починати ГК (2|⊕⊕○○).

3.11–3.12. Доказова база

Лікування СПКЯ у підлітків спірне. Багато дослідників підтримують симптоматичний підхід, у той час як інші виступають за підхід, орієнтований на основоположні репродуктивні/гормональні та метаболічні порушення, пов'язані із СПКЯ [30]. Відсутні адекватно проведені рандомізовані подвійні сліпі плацебоконтрольовані дослідження в підлітків із СПКЯ.

Подвійна мета щодо лікування гіперандрогенії та проведення контрацепції підказує використання ГК як основної терапії для підлітків із СПКЯ [29, 283, 284]. Крім того, такі переваги, як нормальні менструації і зменшення акне й гірсутизму, зазвичай мають величезне значення для підлітка [285]. Деякі з них також можуть бути поліпшені шляхом терапії зміною способу життя і зменшення маси тіла.

Водночас початок використання ГК у ранньому підлітковому віці спірний, адже існує мало даних, щоб увести їх до рекомендацій. Після виключення інших причин первинної аменореї використання ГК можна розглядати в пацієток із доведеною гіперандрогенією, якщо дівчина досягла статевої зрілості до IV–V стадії за Таннером, коли менархе вже мало відбутися [286]. Кращий ГК для підлітків і відповідна тривалість терапії не визначені [287]. Довша тривалість лікування комбінованими ГК може призвести до меншої ймовірності розвитку ознак гіперандрогенії, як у дорослих [23]. Деякі автори пропонують продовжити використання ГК, доки пацієтка гінекологічно зріла (ці автори визначають термін 5 років після менархе) або значно втратила масу тіла [288].

Невеликі короткострокові дослідження показують, що метформін відновлює регулярність менструального циклу й поліпшує гіперандрогенію, IP та порушення толерантності до глюкози в підлітків із СПКЯ, які мають надлишкову масу тіла або ожиріння [289–291]. Два послідовних рандомізованих плацебоконтрольованих дослідження щодо метформіну в підлітків із СПКЯ показали поліпшення стану гіперандрогенії, овуляції і дисліпідемії [223]. Ці обнадійливі, але обмежені дані викликали враження, що метформін може бути вигіднішим для підлітків із СПКЯ, ніж для дорослих із цією патологією [292, 293]. Необхідну тривалість лікування досі не встановлено, а обмежені наявні дані суперечливі. За результатами одного дослідження, позитивні ефекти метформіну на менструальний цикл зберігаються протягом 6 місяців після припинення його використання [294], але в іншому дослідженні ефекти були втрачені протягом 3 місяців після припинення лікування [290]. Також відсутня література щодо довгострокового використання метформіну в підлітків.

Враховуючи обмежені дані, рекомендації з лікування підлітків необхідно екстраполювати від дорослих. Таким чином, терапія зміною способу життя має бути рекомендована підліткам із надлишковою масою тіла/ожирінням. Терапія метформіном також може розглядатися для лікування СПКЯ з урахуванням обмежених досліджень, наведених раніше. Оскільки зміна способу життя і/або метформін може збільшити частоту овуляції і оскільки шкірні вияви є загальними, для сексуально активного підлітка має бути рекомендована відповідна контрацепція.

3.11–3.12. Цінності та переваги

У разі прийняття цих пропозицій Комітет рекомендує індивідуальність терапії СПКЯ і зваже-

ність усіх за і проти одного терапевтичного підходу стосовно другого, доки стануть доступними переконливі докази в добре виконаних довгострокових рандомізованих контрольованих випробуваннях у підлітків. Рекомендуючи метформін у підлітків із СПКЯ, комітет вважає, що: 1) раннє лікування метформіном і/або зміною способу життя може дати обнадійливі і профілактичні результати; 2) пріоритет має бути наданий лікуванню СПКЯ не тільки як гормонального/репродуктивного розладу, а і як дисметаболического синдрому, що характеризується ІР; 3) безпека метформіну та описані результати його дії переважають обмеженість даних. Оскільки підлітки мають вищі показники відмови від користування гормональною контрацепцією та через відому тератогенність антиандрогенів під час вагітності, ми уникали конкретної рекомендації щодо антиандрогенів у цій групі населення; однак ці агенти можуть бути корисними в окремих осіб. Зазначимо, що наші рекомендації з лікування в підлітків не поширюються на дівчат із передчасним пубархе, враховуючи невизначеності співвідношення ризик-користь у цій віковій групі.

Фінансування подання інформації Робочої групи

Richard S. Legro, MD (голова) — фінансові чи ділові/організаційні інтереси: Fertility and Sterility, Human Reproduction, Endocrine Reviews,

Seminars in Reproductive Endocrinology, FDA Reproductive Health Advisory Committee; значний фінансовий інтерес або лідерство: не декларовані.

Silva A. Arslanian, MD — фінансові чи ділові/організаційні інтереси: Sanofi-Aventis, Novo Nordisk, Bristol-Myers Squibb; значний фінансовий інтерес або лідерство: не декларовані.

David A. Ehrmann, MD — фінансові чи ділові/організаційні інтереси: додаються; значний фінансовий інтерес або лідерство: не декларовані.

Kathleen M. Hoeger, MD — фінансові чи ділові/організаційні інтереси: FDA Reproductive Health Advisory Committee; значний фінансовий інтерес або лідерство: не декларовані.

M. Hassan Murad, MD¹ — фінансові чи ділові/організаційні інтереси: KER Unit (Mayo Clinic); значний фінансовий інтерес або лідерство: не декларовані.

Renato Pasquali, MD — фінансові чи ділові/організаційні інтереси: AES-PCOS; значний фінансовий інтерес або лідерство: не декларовані.

Corrine K. Welt, MD — фінансові чи ділові/організаційні інтереси: додаються; значний фінансовий інтерес або лідерство: не декларовані.

Подяки

Асоціація, що підтримує: Європейське ендокринологічне товариство.

Підготувала Н.Б. Зелінська

ЛІТЕРАТУРА

1. Martin K.A., Chang R.J., Ehrmann D.A. et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — 93. — P. 1105–1120.
2. Rosenzweig J.L., Ferrannini E., Grundy S.M. et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — 93. — P. 3671–3689.
3. Centers for Disease Control and Prevention. US medical eligibility criteria for contraceptive use // MMWR Recomm. Rep. — 2010. — 59. — P. 1–86.
4. Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations // BMJ. — 2004. — 328. — P. 1490.
5. Swiglo B.A., Murad M.H., Schünemann H.J. et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — 93. — P. 666–673.
6. Zawadzki J., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach // Dunaif A., Givens J., Haseltine F., Haseltine G., eds. Polycystic Ovary Syndrome. — 1st ed. — Oxford, England: Blackwell Scientific, 1992. — P. 377–384.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // Hum. Reprod. — 2004. — 19. — P. 41–47.
8. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. — 2008. — 23. — P. 462–477.
9. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report // Fertil. Steril. — 2009. — 91. — P. 456–488.
10. Ladenson P.W., Singer P.A., Ain K.B. et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction // Arch. Intern. Med. — 2000. — 160. — P. 1573–1575.
11. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. et al.; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — 96. — P. 273–288.

¹ Науково обґрунтовані огляди для цієї настанови були підготовлені в рамках контракту з Ендокринологічним товариством.

12. Speiser P.W., Azziz R., Baskin L.S. et al.; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 4133–4160.
13. Vermeulen A., Ando S. Prolactin and adrenal androgen secretion // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1978. — 8. — P. 295–303.
14. Glasow A., Breidert M., Haidan A. et al. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — 81. — P. 3103–3111.
15. Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S. et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 453–462.
16. Carmina E., Rosato F., Janni A. et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 2–6.
17. Morse C.B., Sammel M.D., Shaunik A. et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules // *Fertil. Steril.* — 2012. — 97. — P. 101–106.
18. Wang J.G., Lobo R.A. The complex relationship between hypothalamic amenorrhea and polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 1394–1397.
19. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 1526–1540.
20. Melmed S., Colao A., Barkan A. et al.; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 1509–1517.
21. Apter D. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescents with a PCOS-like condition: consequences for adult reproduction // *Trends Endocrinol. Metab.* — 1998. — 9. — P. 58–61.
22. Rosenfield R.L., Ghai K., Ehrmann D.A., Barnes R.B. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 13 (suppl. 5). — P. 1285–1289.
23. Homburg R., Lambalk C.B. Polycystic ovary syndrome in adolescence—a therapeutic conundrum // *Hum. Reprod.* — 2004. — 19. — P. 1039–1042.
24. Olutunmbi Y., Paley K., English J.C. 3rd. Adolescent female acne: etiology and management // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* — 2008. — 21. — P. 171–176.
25. Carmina E., Oberfield S.E., Lobo R.A. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2010. — 203. — P. 201.e1–e5.
26. Lucky A.W., Biro F.M., Daniels S.R. et al. The prevalence of upper lip hair in black and white girls during puberty: a new standard // *J. Pediatr.* — 2001. — 138. — P. 134–136.
27. Pfeifer S.M., Kives S. Polycystic ovary syndrome in the adolescent // *Obstet Gynecol Clin North Am.* — 2009. — 36. — P. 129–152.
28. Bekx M.T., Connor E.C., Allen D.B. Characteristics of adolescents presenting to a multidisciplinary clinic for polycystic ovarian syndrome // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* — 2010. — 23. — P. 7–10.
29. Diamanti-Kandaraki E. PCOS in adolescents // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2010. — 24. — P. 173–183.
30. Warren-Ulanch J., Arslanian S. Treatment of PCOS in adolescence // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 20. — P. 311–330.
31. Rosner W., Auchus R.J., Azziz R. et al. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92. — P. 405–413.
32. McCartney C.R., Blank S.K., Prendergast K.A. et al. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92. — P. 430–436.
33. Apter D., Vihko R. Endocrine determinants of fertility: serum androgen concentrations during follow-up of adolescents into the third decade of life // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — 71. — P. 970–974.
34. Shayya R., Chang R.J. Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome // *BJOG.* — 2010. — 117. — P. 150–155.
35. Bridges N.A., Cooke A., Healy M.J. et al. Standards for ovarian volume in childhood and puberty // *Fertil. Steril.* — 1993. — 60. — P. 456–460.
36. Pawelczak M., Kenigsberg L., Milla S. et al. Elevated serum anti-Müllerian hormone in adolescents with polycystic ovary syndrome: relationship to ultrasound features // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 25. — P. 983–989.
37. Rosenfield R.L., Wroblewski K., Padmanabhan V. et al. Antimüllerian hormone levels are independently related to ovarian hyperandrogenism and polycystic ovaries // *Fertil. Steril.* — 2012. — 98. — P. 242–249.
38. Johnstone E.B., Rosen M.P., Neril R. et al. The polycystic ovary post-Rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 4965–4972.
39. Alsamarai S., Adams J.M., Murphy M.K. et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 4961–4970.
40. Pigny P., Merlen E., Robert Y. et al. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88. — P. 5957–5962.
41. Mulders A.G., Laven J.S., Eijkemans M.J. et al. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility // *Hum. Reprod.* — 2004. — 19. — P. 2036–2042.
42. Piltonen T., Morin-Papunen L., Koivunen R. et al. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* — 2005. — 20. — P. 1820–1826.
43. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 4237–4245.
44. Davison S.L., Bell R., Donath S. et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 3847–3853.
45. Winters S.J., Talbott E., Guzick D.S. et al. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* — 2000. — 73. — P. 724–729.
46. Elting M.W., Korsen T.J., Rekers-Mombarg L.T., Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing // *Hum. Reprod.* — 2000. — 15. — P. 24–28.
47. Elting M.W., Kwee J., Korsen T.J. et al. Aging women with polycystic ovary syndrome who achieve regular menstrual cycles have a smaller follicle cohort than those who continue to have irregular cycles // *Fertil. Steril.* — 2003. — 79. — P. 1154–1160.
48. Legro R.S., Schlaff W.D., Diamond M.P. et al.; Reproductive Medicine Network. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 5305–5313.
49. Sam S., Legro R.S., Essah P.A. et al. Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — 103. — P. 7030–7035.
50. Semple R.K., Savage D.B., Halsall D.J., O'Rahilly S. Syndromes of severe insulin resistance and/or lipodystrophy // Weiss R.E., Refetoff S., eds. *Genetic Diagnosis of Endocrine Diseases.* — London, UK: Academic Press, Elsevier, Inc., 2010. — P. 105–115.
51. Sari R., Akman A., Alpsoy E., Balci M.K. The metabolic profile in patients with skin tags // *Clin. Exp. Med.* — 2010. — 10. — P. 193–197.
52. Azziz R., Woods K.S., Reyna R. et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 2745–2749.
53. Ozdemir S., Ozdemir M., Görkemli H. et al. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 2010. — 89. — P. 199–204.
54. Rausch M.E., Legro R.S., Barnhart H.X. et al.; for the Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Predictors of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 3458–3466.
55. Hatch R., Rosenfield R.L., Kim M.H., Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1981. — 140. — P. 815–830.
56. Lowenstein E.J. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome // *Dermatol. Ther.* — 2006. — 19. — P. 210–223.
57. Deplewski D., Rosenfield R.L. Role of hormones in pilosebaceous unit development // *Endocr. Rev.* — 2000. — 21. — P. 363–392.
58. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex // *Br. J. Dermatol.* — 1977. — 97. — P. 247–254.
59. Arias-Santiago S., Gutiérrez-Salmerón M.T., Castellote-Caballero L. et al. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: a comparative study // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2010. — 63. — P. 420–429.
60. Matilainen V., Laakso M., Hirso P. et al. Hair loss, insulin resistance, and heredity in middle-aged women. A population-based study // *J. Cardiovasc. Risk.* — 2003. — 10 (3). — P. 227–231.
61. Ekmekci T.R., Ucak S., Basat O. et al. The presence of insulin resistance and comparison of various insulin sensitivity indices in women with androgenetic alopecia // *Eur. J. Dermatol.* — 2007. — 17 (1). — P. 21–25.
62. Karrer-Voegeli S., Rey F., Reymond M.J. et al. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism // *Medicine (Baltimore).* — 2009. — 88. — P. 32–45.

63. Stein I.F., Leventhal M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1935. — 29. — P. 181–191.
64. Goldzieher J.W., Axelrod L.R. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease // *Fertil Steril.* — 1963. — 14. — P. 631–653.
65. Balen A.H., Conway G.S., Kaltsas G. et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients // *Hum. Reprod.* — 1995. — 10. — P. 2107–2111.
66. Bhattacharya S., Porter M., Amalraj E. et al. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland // *Hum. Reprod.* — 2009. — 24. — P. 3096–3107.
67. Hull M.G. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies // *Gynecol. Endocrinol.* — 1987. — 1. — P. 235–245.
68. Imani B., Eijkemans M.J., te Velde E.R. et al. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — 83. — P. 2361–2365.
69. Azziz R., Ehrmann D., Legro R.S. et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86. — P. 1626–1632.
70. Hudcova M., Holte J., Olovsson M., Sundström Poromaa I. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome: reproductive outcome and ovarian reserve // *Hum. Reprod.* — 2009. — 24. — P. 1176–1183.
71. Trounson A., Wood C., Kausche A. In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients // *Fertil Steril.* — 1994. — 62. — P. 353–362.
72. Wood J.R., Dumesic D.A., Abbott D.H., Strauss J.F., 3rd. Molecular abnormalities in oocytes from women with polycystic ovary syndrome revealed by microarray analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92. — P. 705–713.
73. Apparao K.B., Lovely L.P., Gui Y. et al. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome // *Biol. Reprod.* — 2002. — 66. — P. 297–304.
74. Gregory C.W., Wilson E.M., Apparao K.B. et al. Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — P. 2960–2966.
75. Bolívar F., Olsen J., Rebagliato M. et al. Body mass index and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity // *Am. J. Epidemiol.* — 2000. — 151. — P. 1072–1079.
76. Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff W.D. et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — P. 551–566.
77. Homburg R., Berkowitz D., Levy T. et al. In vitro fertilization and embryo transfer for the treatment of infertility associated with polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril.* — 1993. — 60. — P. 858–863.
78. Balen A.H., Laven J.S., Tan S.L., Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions // *Hum. Reprod. Update.* — 2003. — 9. — P. 505–514.
79. Heijnen E.M., Eijkemans M.J., Hughes E.G. et al. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod. Update.* — 2006. — 12. — P. 13–21.
80. Holte J., Gennarelli G., Wide L. et al. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — 83. — P. 1143–1150.
81. Mikola M., Hiilesmaa V., Halttunen M. et al. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome // *Hum. Reprod.* — 2001. — 16. — P. 226–229.
82. Haakova L., Cibula D., Rezapak K. et al. Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight // *Hum. Reprod.* — 2003. — 18. — P. 1438–1441.
83. Boomsma C.M., Eijkemans M.J., Hughes E.G. et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod. Update.* — 2006. — 12. — P. 673–683.
84. Abbott D.H., Zhou R., Bird I.M. et al. Fetal programming of adrenal androgen excess: lessons from a nonhuman primate model of polycystic ovary syndrome // *Endocr. Dev.* — 2008. — 13. — P. 145–158.
85. Ortega H.H., Rey F., Velazquez M.M., Padmanabhan V. Developmental programming: effect of prenatal steroid excess on intraovarian components of insulin signaling pathway and related proteins in sheep // *Biol. Reprod.* — 2010. — 82. — P. 1065–1075.
86. Recabarren S.E., Padmanabhan V., Codner E. et al. Postnatal developmental consequences of altered insulin sensitivity in female sheep treated prenatally with testosterone // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 289. — P. E801–E806.
87. Barnes R.B., Rosenfield R.L., Ehrmann D.A. et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — 79. — P. 1328–1333.
88. Ghizzoni L., Virdis R., Vottero A. et al. Pituitary-ovarian responses to leuprolide acetate testing in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — 81. — P. 601–606.
89. Sir-Petermann T., Maliqueo M., Angel B. et al. Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization // *Hum. Reprod.* — 2002. — 17. — P. 2573–2579.
90. Hickey M., Sloboda D.M., Atkinson H.C. et al. The relationship between maternal and umbilical cord androgen levels and polycystic ovary syndrome in adolescence: a prospective cohort study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 3714–3720.
91. Godfrey K.M., Barker D.J. Fetal nutrition and adult disease // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — 71 (suppl. 5). — P. 1344S–1352S.
92. Sir-Petermann T., Hittsfield C., Maliqueo M. et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome // *Hum. Reprod.* — 2005. — 20. — P. 2122–2126.
93. Ibáñez L., Potau N., Ferrer A. et al. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — P. 5702–5705.
94. Diamanti-Kandaraki E., Christakou C., Palioura E. et al. Does polycystic ovary syndrome start in childhood? // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* — 2008. — 5. — P. 904–911.
95. Laitinen J., Taponen S., Martikainen H. et al. Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2003. — 27. — P. 710–715.
96. Ibáñez L., de Zegher F., Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — 84. — P. 2691–2695.
97. Azziz R. Polycystic ovary syndrome is a family affair // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 1579–1581.
98. Recabarren S.E., Smith R., Rios R. et al. Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 1820–1826.
99. Speert H. Carcinoma of the endometrium in young women // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1949. — 88. — P. 332–336.
100. Wild S., Pierpoint T., Jacobs H., McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study // *Hum. Fertil. Camb.* — 2000. — 3. — P. 101–105.
101. Chittenden B.G., Fullerton G., Maheshwari A., Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review // *Reprod. Biomed. Online.* — 2009. — 19. — P. 398–405.
102. Haoula Z., Salman M., Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* — 2012. — 27. — P. 1327–1331.
103. Dahlgren E., Friberg L.G., Johansson S. et al. Endometrial carcinoma; ovarian dysfunction—a risk factor in young women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1991. — 41. — P. 143–150.
104. Folsom A.R., Kaye S.A., Potter J.D., Prineas R.J. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study // *Cancer Res.* — 1989. — 49. — P. 6828–6831.
105. McCullough M.L., Patel A.V., Patel R. et al. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2008. — 17. — P. 73–79.
106. O'Mara B.A., Byers T., Schoenfeld E. Diabetes mellitus and cancer risk: a multisite case-control study // *J. Chronic Dis.* — 1985. — 38. — P. 435–441.
107. Weiderpass E., Gridley G., Persson I. et al. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus // *Int. J. Cancer.* — 1997. — 71. — P. 360–363.
108. Friberg E., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2007. — 16. — P. 276–280.
109. Koss L.G., Schreiber K., Oberlander S.G. et al. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women // *Obstet. Gynecol.* — 1984. — 64. — P. 1–11.
110. Dreisler E., Sorensen S.S., Ibsen P.H., Lose G. Value of endometrial thickness measurement for diagnosing focal intrauterine pathology in women without abnormal uterine bleeding // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2009. — 33. — P. 344–348.
111. Timmermans A., Opmeer B.C., Khan K.S. et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* — 2010. — 116. — P. 160–167.
112. Smith R.A., von Eschenbach A.C., Wender R. et al.; ACS Prostate Cancer Advisory Committee, ACS Colorectal Cancer Advisory Committee, ACS Endometrial Cancer Advisory Committee. American

- Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001—testing for early lung cancer detection // *CA Cancer J. Clin.* — 2001. — 51. — P. 38–75.
113. Ehrmann D.A. Polycystic ovary syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — 352. — P. 1223–1236.
 114. Yildiz B.O., Knochenhauer E.S., Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 162–168.
 115. Sam S., Coviello A.D., Sung Y.A. et al. Metabolic phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome // *Diabetes Care.* — 2008. — 31. — P. 1237–1241.
 116. Ezech U., Yildiz B.O., Azziz R. Referral bias in defining the phenotype and prevalence of obesity in polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 98. — P. E1088–E1096.
 117. Gambineri A., Pelusi C., Vicennati V. et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2002. — 26. — P. 883–896.
 118. Pasquali R., Gambineri A., Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome // *BJOG.* — 2006. — 113. — P. 1148–1159.
 119. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives // *Fertil. Steril.* — 2006. — 85. — P. 1319–1340.
 120. Stener-Victorin E., Holm G., Labrie F. et al. Are there any sensitive and specific sex steroid markers for polycystic ovary syndrome? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 810–819.
 121. McCartney C.R., Prendergast K.A., Chhabra S. et al. The association of obesity and hyperandrogenemia during the pubertal transition in girls: obesity as a potential factor in the genesis of postpubertal hyperandrogenism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 1714–1722.
 122. Nyboe Andersen A., Balen A., Platteau P. et al. Predicting the FSH threshold dose in women with WHO Group II anovulatory infertility failing to ovulate or conceive on clomiphene citrate // *Hum. Reprod.* — 2008. — 23. — P. 1424–1430.
 123. Dunaif A., Segal K.R., Futterweit W., Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome // *Diabetes.* — 1989. — 38. — P. 1165–1174.
 124. Morales A.J., Laughlin G.A., Bitzow T. et al. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — 81. — P. 2854–2864.
 125. Legro R.S., Kunselman A.R., Dodson W.C., Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — 84. — P. 165–169.
 126. Ehrmann D.A., Barnes R.B., Rosenfield R.L. et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome // *Diabetes Care.* — 1999. — 22. — P. 141–146.
 127. Moran L.J., Misso M.L., Wild R.A., Norman R.J. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* — 2010. — 16. — P. 347–363.
 128. Ehrmann D.A., Liljenquist D.R., Kasza K. et al; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 48–53.
 129. Eriksson J.G., Forsén T., Tuomilehto J. et al. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study // *BMJ.* — 1999. — 318. — P. 427–431.
 130. Diamanti-Kandaraki E., Christakou C.D., Kandaraki E., Alexandraki K.I. Early onset adiposity: a pathway to polycystic ovary syndrome in adolescents? // *Hormones (Athens).* — 2007. — 6. — P. 210–217.
 131. Weiner C.L., Primeau M., Ehrmann D.A. Androgens and mood dysfunction in women: comparison of women with polycystic ovarian syndrome to healthy controls // *Psychosom. Med.* — 2004. — 66. — P. 356–362.
 132. Bhattacharya S.M., Jha A. Prevalence and risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Fertil. Steril.* — 2010. — 94. — P. 357–359.
 133. Hollinrake E., Abreu A., Maifeld M. et al. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* — 2007. — 87. — P. 1369–1376.
 134. Månsson M., Holte J., Landin-Wilhelmsen K. et al. Women with polycystic ovary syndrome are often depressed or anxious — a case control study // *Psychoneuroendocrinology.* — 2008. — 33. — P. 1132–1138.
 135. Kerchner A., Lester W., Stuart S.P., Dokras A. Risk of depression and other mental health disorders in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study // *Fertil. Steril.* — 2009. — 91. — P. 207–212.
 136. Stunkard A.J., Faith M.S., Allison K.C. Depression and obesity // *Biol. Psychiatry.* — 2003. — 54. — P. 330–337.
 137. Jedel E., Waern M., Gustafson D. et al. Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index // *Hum. Reprod.* — 2010. — 25. — P. 450–456.
 138. Dokras A., Clifton S., Futterweit W., Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* — 2011. — 117. — P. 145–152.
 139. Dokras A., Clifton S., Futterweit W., Wild R. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.* — 2012. — 97. — P. 225–230.
 140. Gilbody S., Richards D., Brealey S., Hewitt C. Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis // *J. Gen. Intern. Med.* — 2007. — 22. — P. 1596–1602.
 141. Vgontzas A.N., Legro R.S., Bixler E.O. et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86. — P. 517–520.
 142. Gopal M., Duntley S., Uhles M., Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome // *Sleep. Medicine.* — 2002. — 3. — P. 401–404.
 143. Shahar E., Redline S., Young T. et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — 167. — P. 1186–1192.
 144. Tasali E., Chapotot F., Leproult R. et al. Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96. — P. 365–374.
 145. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H. et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference // *J. Hepatol.* — 2010. — 53. — P. 372–384.
 146. Baumeister S.E., Völzke H., Marschall P. et al. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation // *Gastroenterology.* — 2008. — 134. — P. 85–94.
 147. Setji T.L., Holland N.D., Sanders L.L. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 1741–1747.
 148. Loria P., Carulli L., Bertolotti M., Lonardo A. Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — 6. — P. 236–247.
 149. Gambarin-Gelwan M., Kinkhabwala S.V., Schiano T.D. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — 5. — P. 496–501.
 150. Cerda C., Pérez-Ayuso R.M., Riquelme A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome // *J. Hepatol.* — 2007. — 47. — P. 412–417.
 151. Schwimmer J.B., Khorram O., Chiu V., Schwimmer W.B. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* — 2005. — 83. — P. 494–497.
 152. Gutierrez-Grobe Y., Ponciano-Rodríguez G., Ramos M.H. et al. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens // *Ann. Hepatol.* — 2010. — 9. — P. 402–409.
 153. Vassilatou E., Lafoyianni S., Vryonidou A. et al. Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* — 2010. — 25. — P. 212–220.
 154. Mojiminiyi O.A., Safar F.H., Al Rumaih H., Diejomaoh M. Variations in alanine aminotransferase levels within the normal range predict metabolic and androgenic phenotypes in women of reproductive age // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2010. — 70. — P. 554–560.
 155. Kauffman R.P., Baker T.E., Baker V. et al. Endocrine factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: do androgens play a role? // *Gynecol. Endocrinol.* — 2010. — 26. — P. 39–46.
 156. de Lédinghen V., Ratziu V., Causse X. et al.; Association Française pour l'Etude du Foie Groupe Épidémiologie et Evaluation; Association Nationale des Gastroentérologues des Hopitaux généraux de France. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study // *J. Hepatol.* — 2006. — 45. — P. 592–599.
 157. Palmert M.R., Gordon C.M., Kartashov A.I. et al. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — P. 1017–1023.
 158. Legro R.S., Gnatuk C.L., Kunselman A.R., Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 3236–3242.
 159. Velling Magnussen L., Mumm H., Andersen M., Glinborg D. Hemoglobin A1c as a tool for the diagnosis of type 2 diabetes in 208 premenopausal women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* — 2011. — 96. — P. 1275–1280.

160. Norman R.J., Masters L., Milner C.R. et al. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome // *Hum. Reprod.* — 2001. — 16. — P. 1995–1998.
161. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention // *Diabet. Med.* — 2007. — 24. — P. 451–463.
162. American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee. American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome // *Endocr. Pract.* — 2005. — 11. — P. 126–134.
163. 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. — 92. — P. 4546–4556.
164. Lundblad D., Eliasson M. Silent myocardial infarction in women with impaired glucose tolerance: the Northern Sweden MONICA study // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2003. — 2. — P. 9.
165. Brohall G., Schmidt C., Behre C.J. et al. Association between impaired glucose tolerance and carotid atherosclerosis: a study in 64-year-old women and a meta-analysis // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2009. — 19. — P. 327–333.
166. Dmitrovic R., Katcher H.I., Kunselman A.R., Legro R.S. Continuous glucose monitoring during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome // *Obstet. Gynecol.* — 2011. — 118. — P. 878–885.
167. Wild R.A., Carmina E., Diamanti-Kandarakis E. et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 2038–2049.
168. Zimmermann S., Phillips R.A., Dunaif A. et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — 75. — P. 508–513.
169. Dahlgren E., Janson P.O., Johansson S. et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 1992. — 71. — P. 599–604.
170. Dahlgren E., Johansson S., Lindstedt G. et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones // *Fertil. Steril.* — 1992. — 57. — P. 505–513.
171. Wild R.A., Vesely S., Beebe L. et al. Ferriman Gallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 4112–4114.
172. Holte J., Gennarelli G., Berne C. et al. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? // *Hum. Reprod.* — 1996. — 11. — P. 23–28.
173. Arslanian S.A., Lewy V.D., Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and β -cell dysfunction and risk of cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86. — P. 66–71.
174. Talbott E.O., Zborowski J.V., Boudreaux M.Y. et al. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 6061–6067.
175. Talbott E.O., Zborowski J.V., Rager J.R. et al. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 5454–5461.
176. Christian R.C., Dumesic D.A., Behrenbeck T. et al. 2nd, Fitzpatrick L.A. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88. — P. 2562–2568.
177. Shroff R., Kerchner A., Maifeld M. et al. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92. — P. 4609–4614.
178. Orio F. Jr., Palomba S., Spinelli L. et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 3696–3701.
179. Yarali H., Yildirim A., Aybar F. et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* — 2001. — 76. — P. 511–516.
180. Tiras M.B., Yalcin R., Noyan V. et al. Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovarian syndrome // *Hum. Reprod.* — 1999. — 14. — P. 1949–1952.
181. Ketel I.J., Stehouwer C.D., Henry R.M. et al. Greater arterial stiffness in polycystic ovary syndrome (PCOS) is an obesity—but not a PCOS-associated phenomenon // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 4566–4575.
182. Beckman J.A., Goldman A.B., Dunaif A. et al. Endothelial function varies according to insulin resistance disease type // *Diabetes Care.* — 2007. — 30. — P. 1226–1232.
183. Bickerton A.S., Clark N., Meeking D. et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS) // *J. Clin. Pathol.* — 2005. — 58. — P. 151–154.
184. Meyer C., McGrath B.P., Teede H.J. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 5711–5716.
185. Carmina E., Orio F., Palomba S. et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones // *Am. J. Med.* — 2006. — 119. — P. 356.
186. Kravariti M., Naka K.K., Kalantaridou S.N. et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 5088–5095.
187. Orio F. Jr., Palomba S., Cascella T. et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 6072–6076.
188. Tarkun I., Cetinarlan B., Türemen E. et al. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in non-obese young women with polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* — 2005. — 153. — P. 115–121.
189. Diamanti-Kandarakis E., Spina G., Kouli C., Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy // *JCEM.* — 2001. — 86. — P. 4666–4673.
190. Diamanti-Kandarakis E., Alexandraki K., Protogerou A. et al. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* — 2005. — 152. — P. 749–756.
191. Schmidt J., Landin-Wilhelmsen K., Brännström M., Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96. — P. 3794–3803.
192. Solomon C.G., Hu F.B., Dunaif A. et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — P. 2013–2017.
193. Rexrode K.M., Manson J.E., Lee I.M. et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women // *Circulation.* — 2003. — 108. — P. 1688–1693.
194. Shaw L.J., Bairey Merz C.N., Azziz R. et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 1276–1284.
195. Vrbiková J., Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod. Update.* — 2005. — 11. — P. 277–291.
196. Legro R.S., Pauli J.G., Kunselman A.R. et al. Effects of continuous versus cyclical oral contraception: a randomized controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 420–429.
197. Watanabe R.M., Azen C.G., Roy S. et al. Defects in carbohydrate metabolism in oral contraceptive users without apparent metabolic risk factors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — 79. — P. 1277–1283.
198. Cagnacci A., Ferrari S., Tirelli A. et al. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial // *Contraception.* — 2009. — 79. — P. 111–116.
199. van der Vange N., Kloosterboer H.J., Haspels A.A. Effect of seven low-dose combined oral contraceptive preparations on carbohydrate metabolism // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1987. — 156. — P. 918–922.
200. Simon D., Senan C., Garnier P. et al. Effects of oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolisms in a healthy population: the Telecom study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1990. — 163. — P. 382–387.
201. Godsland I.F., Crook D., Worthington M. et al. Effects of a low-estrogen, desogestrel-containing oral contraceptive on lipid and carbohydrate metabolism // *Contraception.* — 1993. — 48. — P. 217–227.
202. Crook D., Godsland I.F., Worthington M. et al. A comparative metabolic study of two low-estrogen-dose oral contraceptives containing desogestrel or gestodene progestins // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — 169. — P. 1183–1189.
203. Lopez L.M., Grimes D.A., Schulz K.F. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — 4. — P. CD006133.
204. Rimm E.B., Manson J.E., Stampfer M.J. et al. Oral contraceptive use and the risk of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women // *Diabetologia.* — 1992. — 35. — P. 967–972.
205. Skouby S.O., Endrikat J., Düsterberg B. et al. A 1-year randomized study to evaluate the effects of a dose reduction in oral contraceptives on lipids and carbohydrate metabolism: 20 microg ethinyl estradiol combined with 100 microg levonorgestrel // *Contraception.* — 2005. — 71. — P. 111–117.
206. Kjos S.L., Peters R.K., Xiang A. et al. Contraception and the risk of

- type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus // *JAMA*. — 1998. — 280. — P. 533–538.
207. Garg S.K., Chase H.P., Marshall G. et al. Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus // *JAMA*. — 1994. — 271. — P. 1099–1102.
208. Morin-Papunen L., Vauhkonen L., Koivunen R. et al. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88. — P. 148–156.
209. Elter K., Imir G., Durmusoglu F. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled study // *Hum. Reprod.* — 2002. — 17. — P. 1729–1737.
210. Cagnacci A., Paoletti A.M., Renzi A. et al. Glucose metabolism and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome during therapy with oral contraceptives containing cyproterone acetate or desogestrel // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88. — P. 3621–3625.
211. Domecq J.P., Prutsky G., Mullan R. et al. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis [published online ahead of print October 3, 2013] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — Doi: 10.1210/jc.2013–2385.
212. American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes // *Diabetes Care*. — 2003. — 26 (Suppl. 1). — P. S91–S93.
213. Frempong B.A., Ricks M., Sen S., Sumner A.E. Effect of low-dose oral contraceptives on metabolic risk factors in African-American women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 2097–2103.
214. Winkler U.H., Sudik R. The effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinyl estradiol and either 2 mg of chlormadinone acetate or 0.15 mg of desogestrel on lipid, hormone and metabolic parameters // *Contraception*. — 2009. — 79. — P. 15–23.
215. Gaspard U., Endrikat J., Desager J.P. et al. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles // *Contraception*. — 2004. — 69. — P. 271–278.
216. Akerlund M., Almström E., Högstedt S., Nabrink M. Oral contraceptive tablets containing 20 and 30 micrograms of ethinyl estradiol with 150 micrograms desogestrel. Their influence on lipids, lipoproteins, sex hormone binding globulin and testosterone // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1994. — 73. — P. 136–143.
217. Gevers Leuven J.A., Dersjant-Roorda M.C., Helmerhorst F.M. et al. Estrogenic effect of gestodene- or desogestrel-containing oral contraceptives on lipoprotein metabolism // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1990. — 163. — P. 358–362.
218. van der Mooren M.J., Klipping C., van Aken B. et al. A comparative study of the effects of gestodene 60 microg/ethinylestradiol 15 microg and desogestrel 150 microg/ethinylestradiol 20 microg on hemostatic balance, blood lipid levels and carbohydrate metabolism // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. — 1999. — 4. — P. 27–35.
219. Porcile A., Gallardo E. Long-term treatment of hirsutism: desogestrel compared with cyproterone acetate in oral contraceptives // *Fertil. Steril.* — 1991. — 55. — P. 877–881.
220. Ibáñez L., de Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 1592–1597.
221. Mastorakos G., Koliopoulos C., Creasas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives // *Fertil. Steril.* — 2002. — 77. — P. 919–927.
222. Rautio K., Tapanainen J.S., Ruokonen A., Morin-Papunen L.C. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on lipid levels in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* — 2005. — 152. — P. 269–275.
223. Hoeger K., Davidson K., Kochman L. et al. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 4299–4306.
224. Goldzieher J.W., Moses L.E., Averkin E. et al. A placebo-controlled double-blind crossover investigation of the side effects attributed to oral contraceptives // *Fertil. Steril.* — 1971. — 22. — P. 609–623.
225. Coney P., Washenik K., Langley R.G. et al. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials // *Contraception*. — 2001. — 63. — P. 297–302.
226. Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. et al. Combination contraceptives: effects on weight // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008. — 4. — P. CD003987.
227. Pasquali R., Gambineri A., Anconetani B. et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1999. — 50. — P. 517–527.
228. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. — 4th ed. — 2009. Accessible at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf.
229. Blair S.N., Kohl H.W. 3rd, Paffenbarger R.S. Jr. et al. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women // *JAMA*. — 1989. — 262. — P. 2395–2401.
230. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — 346. — P. 393–403.
231. Hu G., Lakka T.A., Kilpeläinen T.O., Tuomilehto J. Epidemiological studies of exercise in diabetes prevention // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* — 2007. — 32. — P. 583–595.
232. Lakka T.A., Laaksonen D.E. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* — 2007. — 32. — P. 76–88.
233. Harrison C.L., Lombard C.B., Moran L.J., Teede H.J. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review // *Hum. Reprod. Update*. — 2011. — 17. — P. 171–183.
234. Orio F. Jr., Giallauria F., Palomba S. et al. Cardiopulmonary impairment in young women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 2967–2971.
235. Thomson R.L., Buckley J.D., Moran L.J. et al. Comparison of aerobic exercise capacity and muscle strength in overweight women with and without polycystic ovary syndrome // *BJOG*. — 2009. — 116. — P. 1242–1250.
236. Stener-Victorin E., Jedel E., Janson P.O., Sverrisdottir Y.B. Low-frequency electroacupuncture and physical exercise decrease high muscle sympathetic nerve activity in polycystic ovary syndrome // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2009. — 297. — P. R387–R395.
237. Moro C., Pasarica M., Elkind-Hirsch K., Redman L.M. Aerobic exercise training improves atrial natriuretic peptide and catecholamine-mediated lipolysis in obese women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 2579–2586.
238. Palomba S., Falbo A., Orio F. Jr., Zullo F. Effect of preconceptual metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Fertil. Steril.* — 2009. — 92. — P. 1646–1658.
239. Thomson R.L., Buckley J.D., Noakes M. et al. The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 3373–3380.
240. Florakis D., Diamanti-Kandaraki E., Katsikis I. et al. Effect of hypocaloric diet plus sibutramine treatment on hormonal and metabolic features in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 24-week study // *Int. J. Obes. (Lond.)*. — 2008. — 32. — P. 692–699.
241. Escobar-Morreale H.F., Botella-Carretero J.I., Alvarez-Blasco F. et al. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 6364–6369.
242. Pasquali R., Gambineri A., Cavazza C. et al. Heterogeneity in the responsiveness to long-term lifestyle intervention and predictability in obese women with polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* — 2011. — 164. — P. 53–60.
243. Kiddy D.S., Hamilton-Fairley D., Bush A. et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1992. — 36. — P. 105–111.
244. Moran L.J., Noakes M., Clifton P.M. et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88. — P. 812–819.
245. Clark A.M., Thomley B., Tomlinson L. et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment // *Hum. Reprod.* — 1998. — 13. — P. 1502–1505.
246. Crosignani P.G., Colombo M., Vegetti W. et al. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet // *Hum. Reprod.* — 2003. — 18. — P. 1928–1932.
247. Huber-Buchholz M.M., Carey D.G., Norman R.J. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — 84. — P. 1470–1474.
248. Tang T., Glanville J., Hayden C.J. et al. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study // *Hum. Reprod.* — 2006. — 21. — P. 80–89.
249. Tang T., Glanville J., Orsi N. et al. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment // *Hum. Reprod.* — 2006. — 21. — P. 1416–1425.
250. Domecq J.P., Prutsky G., Mullan R. et al. Adverse effects of common treatments for polycystic ovary syndrome: a systematic review and

- meta-analysis [published online ahead of print October 3, 2013] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — Doi:10.1210/jc.2013-2374.
251. Moran L.J., Hutchison S.K., Norman R.J., Teede H.J. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — 7. — P. CD007506.
252. Teede H.J., Misso M.L., Deeks A.A. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline // *Med. J. Australia.* — 2011. — 195. — P. S65–S112.
253. Harborne L., Fleming R., Lyall H. et al. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88. — P. 4116–4123.
254. Tang T., Lord J.M., Norman R.J. et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — 1. — P. CD003053.
255. Nieuwenhuis-Ruifrok A.E., Kuchenbecker W.K., Hoek A. et al. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* — 2009. — 15. — P. 57–68.
256. Padwal R., Li S.K., Lau D.C. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2003. — 27. — P. 1437–1446.
257. Ladson G., Dodson W.C., Sweet S.D. et al. The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind study // *Fertil. Steril.* — 2011. — 95. — P. 1059–1066.
258. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Evans W.S., Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — 338. — P. 1876–1880.
259. Morin-Papunen L.C., Vauhkonen I., Koivunen R.M. et al. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85. — P. 3161–3168.
260. Perreault L., Kahn S.E., Christophi C.A. et al. Regression from pre-diabetes to normal glucose regulation in the diabetes prevention program // *Diabetes Care.* — 2009. — 32. — P. 1583–1588.
261. Costello M., Shrestha B., Eden J. et al. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — 1. — P. CD005552.
262. Palomba S., Orio F. Jr., Falbo A. et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 4068–4074.
263. Moll E., Bossuyt P.M., Korevaar J.C. et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial // *BMJ.* — 2006. — 332. — P. 1485.
264. Zain M.M., Jamaluddin R., Ibrahim A., Norman R.J. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial // *Fertil. Steril.* — 2009. — 91. — P. 514–521.
265. Johnson N.P., Stewart A.W., Falkiner J. et al. PCOSMIC: a multicentre randomized trial in women with polycystic ovary syndrome evaluating metformin for infertility with clomiphene // *Hum. Reprod.* — 2010. — 25. — P. 1675–1683.
266. Homburg R., Hendriks M.L., König T.E. et al. Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study // *Hum. Reprod.* — 2012. — 27. — P. 468–473.
267. Misso M.L., Wong J.L., Teede H.J. et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* — 2012. — 18. — P. 301–312.
268. NIH/NICHD Reproductive Medicine Network. Effect of letrozole versus clomiphene on live birth in women with anovulatory infertility due to polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized double-blind multicenter trial // *Fertil. Steril.* — 2013. — 100 (Suppl. 3). — P. S51.
269. Tulandi T., Martin J., Al-Fadhli R. et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate // *Fertil. Steril.* — 2006. — 85. — P. 1761–1765.
270. Morin-Papunen L., Rantala A.S., Unkila-Kallio L. et al. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97. — P. 1492–1500.
271. Moll E., van der Veen F., van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review // *Hum. Reprod. Update.* — 2007. — 13. — P. 527–537.
272. Tso L.O., Costello M.F., Albuquerque L.E. et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — 2. — P. CD006105.
273. Rowan J.A., Hague W.M., Gao W. et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 358. — P. 2003–2015.
274. Vanky E., Stridsklev S., Heimstad R. et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. E448–E455.
275. Galazis N., Galazi M., Atiomo W. D-Chiro-inositol and its significance in polycystic ovary syndrome: a systematic review // *Gynecol. Endocrinol.* — 2011. — 27. — P. 256–262.
276. Banaszewska B., Pawelczyk L., Spaczynski R.Z., Duleba A.J. Comparison of simvastatin and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: prospective randomized trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 4938–4945.
277. Izquierdo D., Foyouzi N., Kwintkiewicz J., Duleba A.J. Mevastatin inhibits ovarian theca-interstitial cell proliferation and steroidogenesis // *Fertil. Steril.* — 2004. — 82 (suppl. 3). — P. 1193–1197.
278. Sokalska A., Piotrowski P.C., Rzepczynska I.J. et al. Statins inhibit growth of human theca-interstitial cells in PCOS and non-PCOS tissues independently of cholesterol availability // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 5390–5394.
279. Sathyapalan T., Kilpatrick E.S., Coady A.M., Atkin S.L. The effect of atorvastatin in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 103–108.
280. Raja-Khan N., Kunselman A.R., Hogeman C.S. et al. Effects of atorvastatin on vascular function, inflammation, and androgens in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Fertil. Steril.* — 2011. — 95. — P. 1849–1852.
281. Raval A.D., Hunter T., Stuckey B., Hart R.J. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — 10. — P. CD008565.
282. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis // *JAMA.* — 2011. — 305. — P. 2556–2564.
283. Guttman-Bauman I. Approach to adolescent polycystic ovary syndrome (PCOS) in the pediatric endocrine community in the USA // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 18. — P. 499–506.
284. Hillard P.J. Oral contraceptives and the management of hyperandrogenism-polycystic ovary syndrome in adolescents // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2005. — 34. — P. 707–723.
285. Cedars M.I. Polycystic ovary syndrome: what is it and how should we treat it? // *J. Pediatr.* — 2004. — 144. — P. 4–6.
286. Tanner J.M. Growth and endocrinology of the adolescent // Gardner L.I., ed. *Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescents.* — 2nd ed. — Philadelphia, PA: WB Saunders, 1975. — P. 14.
287. Pfeifer S.M., Dayal M. Treatment of the adolescent patient with polycystic ovary syndrome // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* — 2003. — 30. — P. 337–352.
288. Buggs C., Rosenfield R.L. Polycystic ovary syndrome in adolescence // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2005. — 34. — P. 677–705.
289. Ibañez L., Valls C., Ferrer A. et al. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86. — P. 3595–3598.
290. Ibañez L., Valls C., Potau N. et al. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85. — P. 3526–3530.
291. Arslanian S.A., Lewy V., Danadian K., Saad R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — P. 1555–1559.
292. Harwood K., Vuguin P., Di Martino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth // *Horm. Res.* — 2007. — 68. — P. 209–217.
293. Ladson G., Dodson W.C., Sweet S.D. et al. Effects of metformin in adolescents with polycystic ovary syndrome undertaking lifestyle therapy: a pilot randomized double-blind study // *Fertil. Steril.* — 2011. — 95. — P. 2595–2598.
294. De Leo V., Musacchio M.C., Morgante G. et al. Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS // *Hum. Reprod.* — 2006. — 21. — P. 2252–2256.
295. Rosenfield R.L. Clinical practice. Hirsutism // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — 353. — P. 2578–2588.
296. Nelson L.M. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — 360. — P. 606–614.

Перелік скорочень

17-OHP	17-гідроксипрогестерон
AE & PCOS	Androgen Excess and PCOS Society (Товариство з дослідження надлишку андрогенів і СПКЯ)
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (градації рекомендацій, оцінки та експертизи ступеня їх обґрунтованості)
NIH	National Institutes of Health (Національний інститут здоров'я)
ВР	відносний ризик (relative risk)
ГА	гіпоталамічна аменорея
ДГЕАС	дегідроепіандростерону сульфат
ІФР-I	інсуліноподібний фактор росту (соматомедин-С)
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НАЖХП	неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	неалкогольний стеатогепатит
ПКЯ	полікістозні яєчники
ПТГ	порушення толерантності до глюкози
Роттердам	Роттердамські критерії СПКЯ
СПКЯ	синдром полікістозних яєчників
Т	тестостерон
ТТГ	тиреотропний гормон
ХГЛ	хоріонічний гонадотропін людини
ІR	інсулінорезистентність
ПКЯ	полікістозні яєчники
ГК	гормональні контрацептиви
ЗІV	запліднення <i>in vitro</i>
SHBG	білок, що зв'язує статеві гормони
ВШ	відношення шансів (OR, Odds ratio)