

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.11-002.191-02:618.177-071-08
DOI

©М. С. Хміль

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”
Медичний центр ПП “Клініка професора С. Хміля”СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ
ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ – В огляді літератури проаналізовано сучасні підходи до діагностики та лікування безпліддя у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ).

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ – В обзоре литературы проанализированы современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INFERTILITY IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME – In the review of the literature analyzed current approaches to diagnosis and treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, безпліддя, діагностика.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, бесплодие, диагностика.

Key words: polycystic ovary syndrome, infertility, diagnosis.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – полісиндромне захворювання, що часто асоціюється з безпліддям, є найчастішою патологією у жінок репродуктивного віку як в Україні, так і за кордоном. За даними літератури, СПКЯ діагностують майже у 50 % жінок із порушеннями менструальної та овуляторної функцій, та у 40 % пацієнток, які мають ендокринне безпліддя. Частота СПКЯ у жінок репродуктивного віку становить 6–20 %. Відмічено, що понад 100 млн жінок у віці від 15 до 49 років мають СПКЯ [1–4].

СПКЯ об'єднує різні за патогенезом, але подібні за характером репродуктивних порушень захворювання, які впродовж кількох десятиліть було прийнято об'єднувати в одну нозологічну форму. На сьогодні такий підхід вважають необґрунтованим, час вимагає внесення коректив як у трактування поняття “синдром полікістозних яєчників”, так і в методи його діагностики [5].

Перші повідомлення про полікістозні зміни яєчників були опубліковані Cheraп (1845 р.), К. Ф. Славянским (1893 р.), С. К. Лесной (1928 р.), Е. Е. Гиговским (1930 р.) [6, 7]. Лише в 1935 році І. Штейн та М. Левенталь уперше описали сім пацієнток з аменореєю та полікістозно морфологічно зміненими яєчниками, які мали симптомокомплекс – аменорею, ожиріння, гірсутизм. Цим пацієнткам було проведено хірургічне втручання, оскільки консервативне лікування було неефективним, під час операції в яєчнику було виявлено потовщену капсулу та багато дрібних фолікулів. Цей симптомокомплекс отримав визначення “хвороба полікістозних яєчників” або “синдром Штейна–Левенталь” [8]. Термін “синдром полікістозних яєчників”, яким користуються сьогодні, було запропоновано і затверджено на одному із засідань ВООЗ у 1984 році. Перше визначення СПКЯ було сформульо-

вано консенсусом експертної комісії, який розробляв підходи до діагностики даного захворювання в Америці під егідою Національного інституту дитячого здоров'я і розвитку людини (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD, США) й американського Національного інституту охорони здоров'я (National Institutes of Health, NIH, США) в 1990 р. [9]. Згідно з даним визначенням, діагноз СПКЯ повинен бути встановлений пацієнткам тоді, коли у них одночасно наявні симптоми надмірної секреції андрогенів (клінічні та/або біохімічні), оліго- або ановуляторні цикли при виключенні інших причин, здатних викликати полікістоз яєчників [10].

У Роттердамі (2003 р.) об'єднана робоча група фахівців двох континентів – Європейської асоціації репродуктивної медицини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) та Американської асоціації репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) розробила нове визначення, нові критерії синдрому полікістозних яєчників і тактику міждисциплінарного підходу, які увійшли в медичну практику під назвою Роттердамський консенсус по СПКЯ [11].

За визначенням, синдром полікістозних яєчників є синдромом оваріальної дисфункції, до специфічних проявів якого належать гіперандрогенія і полікістозні яєчники, що візуалізуються при ультразвуковому дослідженні. Патологія, яку внесено в МКХ–10 у розділ “Ендокринні хвороби” (Е 28,2), – вимагає виключення інших проявів гіперандрогенії, які можуть розвиватися із симптоматикою, подібною до синдрому полікістозних яєчників. Консенсус виділив три критерії, які дозволяють верифікувати діагноз синдрому полікістозних яєчників при наявності хоча б двох із трьох симптомокомплексів.

1. Наявність менструальної дисфункції у вигляді нерегулярних місячних і/або хронічної ановуляції як основного симптому. Наприклад, за відсутності симптомів інсулінорезистентності та гіперінсулінемії у хворих із типовими ультразвуковими критеріями СПКЯ і гіперандрогенії можуть зустрічатися овуляторні цикли. Ановуляція призводить до порушень менструального циклу і безпліддя ендокринного генезу, гіперплазії ендометрія і дисфункціональних кровотеч.

При цьому можуть спостерігатися як класичні порушення циклу у вигляді олігоменореї (у 50 %) й аменореї (у 20 %), так і абсолютно регулярні за ритмом менструації на тлі ановуляторних циклів (незрілості фолікулів) у 30 % хворих [12]. Також встановлено, що у деяких пацієнток вони можуть перемежовуватися з овуляторними циклами. Ановуляція призводить до порушень менструального циклу і безпліддя ендокринного генезу (у 94 % пацієнтів), гіперплазії ендометрія (у 32,5 % [13]) і дисфункціональних кровотеч.

2. Гіперандрогенія з клінічними проявами у вигляді патологічного оволосіння в андрогенозалежних зонах тулуба, обличчя та кінцівок (гірсутизму),

простих вугрів (асне vulgaris), алопеції. При клінічних ознаках гірсутизму, які базуються на оцінці патологічного оволодіння за шкалою Феррімана–Голлвея, лабораторна верифікація гіперандрогенії не потрібна. Акне – синонім хронічного рецидивного фолікуліту, а себорея проявляється шкірними змінами, які зумовлені гіперфункцією сальних залоз. Лабораторне тестування проводять з метою виключення інших захворювань надниркових залоз (гіперкортицизму, уродженої гіперплазії кори надниркових залоз). Лабораторні критерії гіперандрогенії включають рівні тестостерону >70 ng/dl, андростендіону >245 ng/dl, ДГЕА-сульфату >248 ng/dl.

3. Морфологічна (ультразвукова) верифікація оваріального полікістозу. Ультразвукові ознаки полікістозу в популяції жінок віком 18–42 роки незалежно від наявності клінічних проявів було виявлено в 21–22 % випадків [12–14]. Автори консенсусу вважають, що ультразвукове дослідження необхідно проводити на 3–5 день менструального циклу. Остаточний висновок та інтерпретація ґрунтуються на основі клінічної оцінки менструальної, репродуктивної функцій та результатах ультразвукового обстеження. У науковій літературі є чимало критичних статей щодо Роттердамського визначення діагнозу СПКЯ. Не виключено, що в майбутньому, критерії діагностування СПКЯ будуть переглядатись [15, 16].

На сьогодні в Україні користуються критеріями Роттердамського консенсусу та використовують єдиний термін СПКЯ.

Вивченням СПКЯ науковці займаються впродовж понад 70 років, які минули з часу першої публікації Штейна–Левенталя, за цей час запропоновано багато теорій патогенезу, але жодна з них не пояснює причин виникнення складних ендокринних та метаболічних порушень при цьому патологічному стані. В основі більшості концепцій лежить уявлення про уроджений характер даного захворювання, що підтверджується спадковою схильністю. Успіхи сучасної генетики дозволили підтвердити гіпотезу спадкової детермінованості СПКЯ [17].

Жодне із захворювань у гінекологічній ендокринології не викликає стільки суперечок і розбіжностей як синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Невирішеними залишаються не тільки питання етіології та патогенезу, а й діагностики даного захворювання, що неминуче позначається на методах і якості лікування. Це особливо важливо з огляду на те, що СПКЯ є причиною 2/3 випадків ендокринного безпліддя і становить серйозну загрозу здоров'ю жінки. Синдром інсулінорезистентності, який часто супроводжує СПКЯ, підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2 типу. Хворі з СПКЯ також складають групу ризику розвитку онкологічних захворювань через високу частоту гіперпластичних процесів в ендометрії. Крім того, такі клінічні прояви як ожиріння і гірсутизм істотно знижують якість життя. У нещодавно проведених дослідженнях виявлено патологічні зміни не тільки в ендокринній системі, а й у імунній, кардіоваскулярній та системі згортання крові [18–22].

Основна причина різноманітності підходів до діагностики та трактування патофізіологічних процесів при СПКЯ полягає у поліморфності клінічних та біохімічних проявів даного захворювання [23].

Таким чином, СПКЯ – це системне захворювання, при якому порушення є у всіх ланках ендокринної системи, а не лише в яєчниках. Це захворювання потребує міждисциплінарних досліджень для визначення механізмів оваріальної, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної, метаболічної дисфункцій та визначення ризику розвитку серцево-судинної патології, діабету та онкологічних захворювань [24, 25].

Результати наукових досліджень останніх років пе-

реконливо свідчать про те, що синдром полікістозних яєчників асоціюється не лише з гіперандрогенією, а й з різноманітними метаболічними розладами – абдоминальним ожирінням, дисліпідемією, гіперінсулінемією, інсулінорезистентністю тощо [26, 27].

У лікувальній практиці при СПКЯ упродовж останніх років були здійснені значні зміни, проте однозначного висновку все ще немає. Лікування значною мірою залежить від віку хворої. У дівчат і жінок, які найближчим часом вагітність не планують, терапія в основному має два напрямки. З однієї сторони – це нормалізація менструального циклу й усунення клінічних проявів СПКЯ [28], з іншої – запобігання віддаленим ускладненням синдрому, які помітно погіршують якість життя. Це профілактика гіперпластичних процесів в органах-мішенях і метаболічних порушень, які часто супроводжують цей синдром [29].

Раніше існувала клінічна думка, що СПКЯ – це часта патологія винятково репродуктивного періоду. Проте до початку третього тисячоліття прийшло нове осмислення СПКЯ як глобальної проблеми соматичного здоров'я – ендокринно-метаболічного статусу, серцево-судинного та онкологічного ризиків. Ось чому необхідною є своєчасно розпочата терапія цього стану. Більш того, без попередньої корекції гормональних порушень реакція яєчників у хворих із СПКЯ і безпліддя ендокринного генезу на стимуляцію знижена. У зв'язку з цим, все більшу увагу дослідників привертає пошук нових методів лікування СПКЯ, які дозволять досить швидко й ефективно нормалізувати гормональні порушення, розміри і структуру яєчників [30–32].

Усі види терапії, спрямовані на відновлення репродуктивної функції, дають лише тимчасовий ефект. Для відновлення фертильності сьогодні використовують два шляхи: перший – використання медикаментозних препаратів, які забезпечують фолікулогенез в яєчниках з утворенням одного або декількох зрілих фолікулів і запуском овуляції, другий – операційне втручання [33].

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) є основним способом відновлення фертильності у хворих із СПКЯ, мета якого – настання вагітності у конкретному циклі стимуляції овуляції. На сьогодні до допоміжних репродуктивних технологій відносять не тільки методи екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), але і проведення різних методик індукції овуляції для зачаття природним шляхом.

Провідною ланкою в структурі допоміжних репродуктивних технологій при СПКЯ є індукція овуляції. З цією метою в індивідуальному порядку застосовують різні лікарські засоби – кломіфену цитрат (КЦ) та його аналоги, комбіновані оральні контрацептиви, гонадотропіни, аналоги гонадотропін-релізінг-гормону, сенситайзери до інсуліну, інгібітори ароматази [34, 35].

Успіхи, досягнуті у діагностиці СПКЯ і прийняті Роттердамським діагностичним консенсусом, дозволили систематизувати проведення досліджень і створити базу оцінки ефективності різних методів лікування, яка стала основою для консенсусу з відновлення фертильності, прийнятого в Салоніках [36]. Ухвалення консенсусу в березні 2007 року стало рішучим кроком від емпіричних спроб відновлення фертильності до чіткого послідовного застосування методів лікування безпліддя з прогнозованим результатом. Обговорення консенсусу проходило під егідою міжнародних організацій – Європейського товариства з репродукції й ембріології людини (European Society for Human Reproduction and Embryology – ESHRE) і Американського товариства репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine – ASRM) [37, 38].

Основні позиції, які були прийняті на консенсусі в Салоніках 2007 року

Підготовка до вагітності:

– Прегравайдарна підготовка дозволяє виявити фактори ризику репродуктивних втрат та забезпечити їх ліквідацію до початку лікування безпліддя. В період планування вагітності необхідно призначити фолієву кислоту. Ожиріння та куріння є факторами ризику безпліддя.

– Ожиріння має негативний вплив на репродуктивну функцію. Наявність ожиріння, асоційоване з припиненням овуляції, мимовільним перериванням вагітності, гестаційним цукровим діабетом і пізніми гестозами вагітних.

– Ожиріння може бути причиною неефективності лікування безпліддя при СПКЯ.

– Зниження маси тіла до початку лікування безпліддя збільшує частоту овуляторних циклів у пацієнок із СПКЯ, збільшує здатність до зачаття і ймовірність успішного відновлення фертильності, а також знижує частоту ускладнень вагітності.

– Алгоритми зниження маси тіла при СПКЯ та ожирінні досі не розроблені.

– Першочерговим для лікування ожиріння при СПКЯ є модифікація способу життя.

– На сьогодні немає оптимальної дієти або комплексу фізичного навантаження для зниження маси тіла, рекомендують обмеження калорійності харчування і збільшення фізичної активності.

– Планування вагітності в період швидкого зниження маси тіла, незалежно від методу зменшення маси, не рекомендоване, оскільки вплив гіпокалорійної дієти, інтенсивних фізичних навантажень, фармакологічного або бариатричного втручання на ранній стадії вагітності ще не вивчений.

– Модифікація способу життя, зниження маси і збільшення фізичної активності повинні проводитися перед індукцією овуляції.

– Ідеальний показник зменшення маси залишається невідомим, проте зниження маси тіла на 5 % вже є клінічно значимим [37, 38].

Стимуляція овуляції при ановуляторному безплідді, типовому при СПКЯ, за допомогою кломіфену цитрату (КЦ):

– Кломіфен цитрат залишається терапією першого вибору для індукції овуляції при лікуванні ановуляторного безпліддя при СПКЯ.

– При плануванні індукції овуляції кломіфеном цитратом необхідно взяти до уваги індекс маси тіла (ІМТ), вік і потенційну наявність інших чинників безпліддя.

– Стартова доза кломіфену цитрату становить 50 мг/добу (препарат призначають з 2–5 дня менструального циклу впродовж 5 днів), максимальна доза не повинна перевищувати 150 мг/добу.

– Ймовірність досягнення вагітності складає до 22 % протягом одного овуляторного циклу, індукованого КЦ (аналогічно з результатами досягнення вагітності у практично здорових пар, які планують вагітність природним шляхом).

– Подальші дослідження повинні підтвердити ефективність і безпечність інгібіторів ароматази [37, 38].

Синсетайзери до інсуліну:

– На сьогодні використання метформіну при СПКЯ обмежене пацієнтками з порушеннями вуглеводного обміну.

– Рішення про продовження прийому метформіну під час вагітності приймають після оцінки можливих ризиків і переваг.

– При індукції овуляції монотерапія метформіном менш ефективна, ніж КЦ.

– Переваги додавання метформіну при первинній стимуляції овуляції КЦ неочевидні [37, 38].

Гонадотропіни та їх аналоги:

– Рекомендована стартова доза гонадотропінів – 37,5–50 Од/добу.

– Пролонгування стартового періоду до 14 днів у першому циклі знижує ймовірність множинного розвитку фолікулів.

– Поступове збільшення дози ФСГ не більше ніж на 50 % від стартової або попередньої знижує ймовірність множинного розвитку фолікулів.

– Тривалість індукції овуляції гонадотропінами не повинна перевищувати 6 овуляторних циклів.

– Низькі дози ФСГ ефективні для досягнення овуляції при ановуляторному безплідді.

– Інтенсивний контроль відповіді яєчників на стимуляцію необхідний для зменшення ризику розвитку ускладнень і збільшення ефективності.

– Критерії припинення стимуляції необхідно пояснити пацієнтці до початку втручання.

– Використання низьких доз гонадотропінів не дозволяє повністю запобігти СГЯ.

– Істотне збільшення багатоплідних вагітностей і вища вартість терапії при відсутності очевидного збільшення кількості вагітностей не дозволяє використовувати гонадотропіни в якості препарату першого вибору при ановуляторному безплідді при СПКЯ [37, 38].

Операційне втручання:

– Електрокаутілізація (ЕКОЯ) лапароскопічним доступом дозволяє домогтися відновлення овуляції і розвитку єдиного фолікула.

– Інтенсивний контроль розвитку домінуючого фолікула після ЕКОЯ непотрібний.

– ЕКОЯ лапароскопічним доступом можна розглядати як альтернативу застосування гонадотропінів для резистентних до КЦ жінок з ановуляторним безпліддям при СПКЯ.

– Операційне втручання – найочевидніший вибір для пацієнок, яким недоступний УЗ-контроль.

– Ризик операційного втручання мінімальний.

– Таким чином, на сьогодні лапароскопічні технології є альтернативним методом стимуляції овуляції гонадотропінами у кломіфенрезистентних пацієнок, але консенсус із лікування безпліддя у хворих із СПКЯ не рекомендує застосовувати лапароскопію з інших показань, крім лікування безпліддя. Традиційну методику клиноподібної резекції яєчників витіснено сучасними лапароскопічними технологіями [37, 38].

Допоміжні репродуктивні технології:

– При проведенні екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) необхідно обмежити число ембріонів на перенесення.

– Оптимального протоколу стимуляції овуляції у циклах ЕКЗ не розроблено.

– Частота настання вагітності при проведенні ЕКЗ у жінок з і без СПКЯ ідентична, що дозволяє припустити відсутність будь-яких порушень механізму імплантації ембріона при СПКЯ.

– Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) – основна причина припинення стимуляції суперовуляції у протоколах ЕКЗ [37, 38].

Стимуляція овуляції й інсемінація:

– Комбінація індукції овуляції й інсемінації при СПКЯ може бути рекомендована при чоловічому факторі безпліддя (зниженні фертильності партнера), якщо пацієнтка не досягає вагітності, незважаючи на успішну індукцію овуляції.

– Досягнення вагітності протягом кожного циклу комбінації інсемінації із стимуляцією овуляції становить 11–20 %, при ризику розвитку багатопліддя 11–36 %. Повторна інсемінація у тому ж циклі не дозволяє поліпшити

результат лікування безпліддя (досягнення вагітності) [37, 38].

Ключовим моментом для досягнення результату є правильний підхід до діагностики, прегравідарної підготовки, планування вагітності та вибору методу лікування безпліддя. Пацієнткам із синдромом полікістозних яєчників висновки консенсусу дозволяють вирішити проблему безпліддя найбільш ефективними методами, враховуючи вартість втручання й особливості самого захворювання.

Незважаючи на велику кількість наукових досліджень, етіологія і патогенез синдрому полікістозних яєчників на сьогодні вивчені не достатньо.

На сучасному етапі терапія синдрому полікістозних яєчників носить симптоматичний характер і спрямована в основному на відновлення фертильності жінки. Оскільки захворювання є гетерогенним, то спроби обґрунтувати патогенетичне лікування залишаються безуспішними.

Рішенням консенсусу в Салоніках у 2007 році сприяло переходу від емпіричних спроб відновлення фертильності до чіткого послідовного застосування методів лікування безпліддя з прогнозованим результатом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гончаров Н. П. Андрогены : лекция / Н. П. Гончаров // Проблемы эндокринологии. – 1996. – № 4. – С. 28–31.
2. Назаренко Т. А. Синдром поликистозных яичников. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия / Т. А. Назаренко. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 207 с.
3. Population Reference Bureau World population data sheet of the population reference bureau: demographic data and estimates for the countries and regions of the world. – Washington, DC : Population Reference Bureau, 2002. – 545 p.
4. Гуриев Т. Д. Синдром поликистозных яичников / Т. Д. Гуриев // Аушерство, Гинекология, Репродукция. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 10–15.
5. Особенности синдрома поликистозных яичников у женщин с сахарным диабетом 1-го типа : обзор литературы / О. Р. Григорян, И. И. Макарова, Е. Э. Гродницкая, Е. Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2009. – № 1. – С. 57–62.
6. Клиника, диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников / М. А. Геворкян, И. Б. Манухин, Л. Б. Студеная [и др.] // ЖРОАГ. – 2008. – № 4. – С. 35–48.
7. Тихомиров А. Л. Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 5(11). – С. 5–13.
8. Stein I. L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries / I. L. Stein, M. L. Leventhal // Am. J. Obstet Gynecol. – 1935. – № 29. – P. 181–191.
9. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). US Department of Health and Human Services, 2008. – 29 p.
10. Геворкян М. А. Комбинированные оральные контрацептивы в лечении пациенток с синдромом поликистозных яичников / М. А. Геворкян, Д. В. Блинов, С. О. Смирнова // Акушерство, Гинекология, Репродукция. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 39–49.
11. Rotterdam ESHRE/ASRM – sponsored consensus workshop group // Hum. reprod. – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 41–47.
12. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. / A. Balen, G. Conway, G. Kaltsas [et al.] // Hum. reprod. – 1995. – № 10. – P. 2107–2111.
13. Obesity and the polycystic ovary syndrome / A. Gambieneri, C. Pelusi [et al.] // Int. J. Obesity Related Metab. Disorders. – 2002. – № 26. – P. 883–893.
14. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women / C. Farquhar, M. Birdsall, P. Manning [et al.] // Austral. Zealand. J. Obstet. Gyn. – 1994. – № 34. – P. 67–72.
15. Carmina E. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: from NIH criteria to ESHRE-ASRM guidelines / E. Carmina // Minerva ginecologica. – 2004. – № 56 (1). – P. 1–6.
16. Hart R. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome / R. Hart, M. Hickey, S. Franks // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2004. – № 18 (5). – P. 671–683.
17. Balen A. The pathophysiology of PCOS: trying to understand PCOS and its endocrinology / A. Balen // Best Pract Res Clin Obstet Gynaec. – 2004. – № 18 (5). – P. 685–706.
18. Farrell R. Insulin resistance, obesity, inflammation and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions / R. Farrell, M. H. Antoni // Fertil Steril. – 2010. – № 94. – P. 1565–1574.
19. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome / F. Giallauria, F. Orio, S. Palomba [et al.] // J. Cardiovasc Med (Hagerstown). – 2008. – № 9 (10). – P. 987–992.
20. Giallauria F. Inflammatory markers and visceral fat are inversely associated with maximal oxygen consumption in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) / F. Giallauria, S. Palomba, I. De Sio // Clin. Endocrinol. – 2009. – № 70 (3). – P. 394–400.
21. Evidence of proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome / F. González, N. S. Rote, J. Minium, J. P. Kirwan // Metabolism. – 2009. – № 58. – P. 954–962.
22. Guzick D. S. Polycystic ovary syndrome / D. S. Guzick // Obstet Gynecol. – 2004. – № 103. – P. 181–193.
23. Зеленина Н. В. Синдром поликистозных яичников – проявление социально-адаптационного напряжения / Н. В. Зеленина, С. В. Бескровный, О. Л. Молчанов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 3. – С. 67–74.
24. Шилин Д. Е. Синдром поликистозных яичников. Международный диагностический консенсус (2003 г.) и современная идеология терапии / Д. Е. Шилин // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 06, № 9. – С. 27–31.
25. Сучасні можливості негормонального лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з ожирінням / Т. Ф. Татарчук, І. Ю. Ганжий, Н. Ю. Педаченко, І. М. Капшук // Репродуктивна Ендокринологія. – 2013. – № 5. – С. 14–21.
26. Bagos P. G. MTHFR C677T polymorphisms in PCOS: a meta-analysis / P. G. Bagos // Mol. Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 15, № 1. – P. 19–26.
27. Архипкіна Т. Л. Особливості гомоцистеїнемії у молодих жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників / Т. Л. Архипкіна // Світ медицини та біології. – 2015. – № 1 (48). – С. 9–13.
28. Уварова Е. В. Возможности применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме при лечении синдрома поликистозных яичников / Е. В. Уварова // Пробл. репродукции. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 73–78.
29. Rotterdam ESHRE/ASRM–Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Fertil Steril. – 2004. – Vol. 81, № 1. – P. 19–25.
30. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона в сочетании с низкодозированными эстроген-гестагенными оральными контрацептивами в терапии СПКЯ / Е. Л. Соболев, Е. А. Златима, В. В. Потин [и др.] // Акуш. и гин. – 2006. – № 1. – С. 25–31.
31. Carmina E. Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for hirsutism as effective as high dose cyproterone acetate but results in a longer remission / E. Carmina, R. A. Lobo // Ibid. – 1997. – Vol. 12, № 4. – P. 663–666.
32. Correlation of ovarian stromal hypertrophy to hyperandrogenism and insulin resistance in young women with PCOS / S. Angioni [et al.] // Presented at the 11-th World Congress of Gynecological Endocrinology Florence. – 2004. – Vol. 18, № 1. – P. 163–164.
33. Чеботникова Т. В. Синдром поликистозных яичников : учебно-методическое пособие ; под ред. И. И. Дедова / Т. В. Чеботникова, Ж. Л. Холодова. – М., 2008. – 53 с.
34. Michael T. Polycystic Ovarian Syndrome: Diagnosis and Management / T. Michael, M. D. Sheehan // Clin Med Res. – 2004. – Vol. 2 (1). – P. 13–27.

35. Sturrock N. D. Metformin does not enhance ovulation induction in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice / N. D. Sturrock, B. Lannon, T. N. Fay // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53 (5). – P. 469–473.

36. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum Reprod.* – 2004. – № 19 (1). – P. 41–47.

37. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group // *Hum Reprod.* – 2008. – № 23 (3). – P. 462–477.

38. Чеботникова Т. В. Обсуждение консенсуса по восстановлению фертильности больных синдромом поликистозных яичников / Т. В. Чеботникова // *Вестник Репродуктивного Здоровья.* – 2009. – № 4. – С. 13–19.

Отримано 02.11.15