

Синдром поликистозных яичников: современный обзор

С.О.Дубровина[✉]

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;

ФГБУ Ростовский НИИ акушерства и педиатрии Минздрава России. 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43

Поликистозный овариальный синдром – одно из наиболее часто встречающихся метаболических и репродуктивных нарушений у женщин репродуктивного возраста. Женщины, страдающие этим синдромом, имеют комплекс симптомов, ассоциированных с нарушением менструального цикла и гиперандрогенией, значительно ухудшающих качество жизни, повышающих риск ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета типа 2, эндометриального рака и психологических нарушений. Данный обзор суммирует рекомендации по ведению синдрома поликистозных яичников, подчеркивает разные варианты терапии и скрининговые рекомендации, используемые в текущем времени.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, бесплодие.

[✉]s.dubrovina@gmail.com

Для цитирования: Дубровина С.О. Синдром поликистозных яичников: современный обзор. Гинекология. 2016; 18 (5): 14–19.

Polycystic ovarian syndrome: a modern overview

S.O.Dubrovina[✉]

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevanskii, d. 29;

Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344012, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. Mechnikova, d. 43

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is one of the most common metabolic and reproductive disorders among women of reproductive age. Women suffering from PCOS have a whole complex of symptoms associated with menstrual dysfunction and androgen excess, which significantly impacts their quality of life. They may be at increased risk of multiple morbidities, including obesity, insulin resistance, type II diabetes mellitus, endometrial cancer, and psychological disorders. This review summarizes guidelines to diagnosis of PCOS, stress on the various aspects of treatment and screening recommendations currently used in the management of this condition.

Key words: polycystic ovarian syndrome, hyperandrogeny, infertility.

[✉]s.dubrovina@gmail.com

For citation: Dubrovina S.O. Polycystic ovarian syndrome: a modern overview. Gynecology. 2016; 18 (5): 14–19.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – наиболее частая эндокринная патология у женщин [1]. Согласно современным генетическим исследованиям человека, СПКЯ персистирует более 50 тыс. лет [2].

По разным данным, СПКЯ встречается в популяции от 10%, по данным Национального института здоровья, до 16,6%, по данным отдельных исследователей (Роттердамские критерии) [3]. Распространенность СПКЯ среди подростков до сих пор неизвестна [4].

Этиология

Современные представления об этиологии СПКЯ базируются на принципах гипотезы Barker, подразумевающей воздействие высокого уровня андрогенов на плод женского пола во время внутриутробного развития, предрасполагающего к развитию СПКЯ в последующем пубертатном периоде. Эта идея возникла из исследований, проведенных на беременных макаках-резус. Им были выполнены инъекции тестостерона во время беременности. Дальнейшее наблюдение за потомством показало развитие у них поликистозных яичников, олигоаменореи, высокого уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и инсулинорезистентности. Сейчас теория ждет ратификации на человеке [5]. По мнению V.De Leo, источник избытка внутриматочных андрогенов, скорее всего, не может быть материнским, поскольку плод защищен активностью плацентарной ароматазы и высокой концентрацией материнского сексстероидсвязывающего глобулина (глобулина, связывающего половые гормоны, – ГСПГ) [6]. Однако экспрессия ароматазы в плаценте способна снижаться [7], что потенциально может не предотвратить избыток фетального тестостерона у беременных женщин с СПКЯ. Было показано, что сниженные ароматазы, требуемое для повышения уровня тестостерона у плодов женского пола, встречается экстремально редко [8]. С другой стороны, недавние исследования пре-

эклампсии обнаружили значительную редукцию способности плаценты к синтезу эстрогенов, подтверждающую повреждение ароматизации, которое встречается значительно чаще, чем считалось ранее [9, 10].

Более вероятно, что источником избытка андрогенов являются фетальные яичники, в норме неактивные, но способные к избыточной продукции андрогенов в ответ на материнский хорионический гонадотропин у женщин, генетически предрасположенных к СПКЯ [6].

Вероятнее всего, СПКЯ – генетически запрограммированное заболевание. Братья женщин с СПКЯ имеют повышенный уровень дегидроэпиандростерона сульфата, что подтверждает наличие дефекта в стероидогенезе андрогенов, аналогичного их сестрам с СПКЯ [11]. В другом исследовании у братьев женщин с СПКЯ были выявлены дефекты в β -клетках поджелудочной железы, свидетельствующие о повышенном риске развития сахарного диабета типа 2 [12].

Изучены более 100 генов, потенциальных кандидатов для верификации СПКЯ [13]. Однако на сегодняшний день доказано, что только специфический единичный нуклеотидный полиморфизм в $S9orf3$ гене ассоциирован с СПКЯ [14].

Критерии

Роттердамские критерии быстро стали спорными, поскольку согласно им диагноз СПКЯ стал возможен при отсутствии гиперандрогении или при регулярном менструальном цикле. В 2006 г. Общество по гиперандрогении (Androgen Excess Society), изучив вопрос диагностики СПКЯ, пришло к заключению о том, что очевидность СПКЯ у женщин с поликистозными яичниками и овуляторной дисфункцией при отсутствии клинических или биохимических маркеров гиперандрогении сомнительна [15]. По мнению D.Dewailly, только опыт и общее клиническое чутье позволяют благоразумно применять Роттердамскую классификацию [16].

Клинические компоненты СПКЯ достаточно разнообразны и включают гиперандрогению, олигоановуляцию, гиперплазию эндометрия, бесплодие, нарушение толерантности к углеводам, дислипидемию, депрессию и беспокойство, апноэ во сне и неалкогольную жировую дистрофию печени [17].

Среди пациенток с СПКЯ 70–80% имеют олиго- или аменорею [18]. У всех женщин с олигоменореей в 80–90% есть шанс для верификации диагноза СПКЯ. Но только 40% женщин с аменореей можно поставить диагноз СПКЯ [19].

Порядка 60–70% женщин с СПКЯ страдают ожирением или имеют избыточную массу тела, при этом ожирение ассоциировано с инсулинорезистентностью. Однако инсулинорезистентность также характерна для большинства худых женщин с СПКЯ [20]. Воздействие инсулина на яичники осуществляется с помощью системы инозитола гликана как сигнального медиатора. Повышение клиренса инозитола в моче, приводящее к снижению концентрации инозитола в тканях, было обнаружено у некоторых американских и греческих женщин с СПКЯ. Этот механизм может способствовать инсулинорезистентности, присутствующей у пациенток с СПКЯ [21]. Заключение одной из последних конференций по репродуктивным технологиям (Consensus Conference) показало, что добавление миоинозитола улучшает исходы терапии у пациенток с СПКЯ [22].

Толерантность к глюкозе при СПКЯ встречается в 23–35%, развитие сахарного диабета возможно в 4–10% случаев [23]. Эти данные привели к убеждению в необходимости обязательного исследования глюкозотолерантного теста у пациенток с СПКЯ [24].

Среди женщин, страдающих гирсутизмом, 70% – это пациентки с СПКЯ. Что касается акне, для этой патологии уровень андрогенов в коже более важен, чем в сыворотке крови. Доказано, что около 50% женщин с акне не имеют клинических или биохимических проявлений гиперандрогении [25].

Свободный андрогенный индекс, требующий измерения тестостерона и ГСПГ и рекомендуемый большинством авторов, рассматривается как наиболее чувствительный биологический индекс гиперандрогении. В то же время продукция ГСПГ в печени экстремально чувствительна к негативному эффекту инсулина. Поэтому свободный андрогенный индекс повышается при гиперинсулинизме, создавая погрешности при определении и выявлении гиперандрогении, особенно у женщин с ожирением. Поэтому вопрос диагностических критериев СПКЯ до сих пор дискуссионный [16].

Низкий уровень ГСПГ отражает наличие инсулинорезистентности, может быть предиктором метаболического синдрома. Снижение уровня концентрации ГСПГ приводит к повышению концентрации свободного тестостерона в сыворотке крови [26].

Антимюллеров гормон (АМГ) коррелирует со степенью проявлений СПКЯ и обладает хорошей предсказательной точностью для СПКЯ, являясь возможным кандидатом в диагностические критерии этого синдрома [27]. Повышение концентрации АМГ в основном связано с продукцией каждым фолликулом, а не обусловлено количеством фолликулов [28].

Преимущества АМГ как диагностического критерия СПКЯ перед подсчетом фолликулов во время ультразвукового исследования основаны на возможности стандартизации исследования АМГ [29, 30], что может быть особенно полезным в тех случаях, когда ультразвуковое исследование недоступно. Однако существует не один референсный интервал значений АМГ со значительными различиями в количественной оценке [31]. Несмотря на то, что АМГ давно считается диагностическим критерием СПКЯ, его диагностические величины (cut-off) до сих пор остаются предметом исследований [17]. Разброс значений от 2,8 нг/мл [32, 33] до 8,4 нг/мл был предложен с различными вариациями чувствительности и специфичности [27].

Pellatt и соавт. предлагают на основании исследования уровня АМГ в сыворотке крови определять овуляторный и ановуляторный типы пациенток с СПКЯ [34]. У пациенток с

СПКЯ с олиго-/аменореей уровни АМГ значительно выше по сравнению с группой контроля и женщинами с СПКЯ и наличием овуляции, что доказывает влияние ЛГ на гиперэкспрессию АМГ [35]. Кроме того, уровень АМГ в сыворотке крови коррелирует с выраженностью гиперандрогении [32, 33]. Есть мнение, что андрогены могут играть роль в не связанной с фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) стимуляции роста фолликулов на ранних стадиях, повышая продукцию АМГ. Однако в эксперименте супрессия андрогенов дексаметазоном в течение 6 мес не изменяет концентрацию АМГ, что свидетельствует об ином пути повышения АМГ у пациенток с СПКЯ [36]. Повышенный уровень АМГ положительно ассоциирован с уровнем андрогенов, таких как тестостерон и андростендион [37], что убеждает в возможном участии АМГ в развитии гиперандрогении у женщин с СПКЯ [36].

На данный момент существуют противоречивые мнения о взаимосвязи АМГ и инсулинорезистентности. С одной стороны, отмечено значительное повышение АМГ у пациенток с СПКЯ и инсулинорезистентностью по сравнению с женщинами с СПКЯ и без инсулинорезистентности [38]. С другой стороны, L.Nardo и соавт. выявлена положительная корреляция между АМГ и НОМА-IR и уровнем инсулина и негативная – между АМГ и НОМА-В как в группе женщин с СПКЯ, так и без него [39]. Позднее отмечена идентичная положительная корреляция между АМГ и НОМА-IR в группах с СПКЯ и без [40]. В противоположность этим данным другими исследователями не найдено корреляции между АМГ и инсулинорезистентностью [37, 41].

При стимуляции овуляции кломифеном у пациенток с СПКЯ беременность чаще наступала при концентрации АМГ < 3,4 нг/мл по сравнению с теми, у которых АМГ был 3,4 нг/мл и выше [42]. Для пациенток с СПКЯ и ожирением как предиктор положительного ответа на стимуляцию овуляции кломифеном была обозначена концентрация АМГ < 1,2 нг/мл [43]. Однако недавние исследования показали лимитированную предсказательную ценность АМГ для роста и созревания фолликулов у женщин с СПКЯ [44].

Доказано, что добавление витамина D приводит к снижению уровня АМГ в сыворотке крови [45].

Повышение соотношения ЛГ/ФСГ ранее использовалось для верификации диагноза СПКЯ. Но секреция ЛГ носит пульсовой характер, и однократное исследование может «пропустить» диагноз СПКЯ. Несмотря на то, что это соотношение до сих пор применимо в практике, отсутствие его изменений не исключает диагноз [17].

Заблеваемость СПКЯ уменьшается с возрастом [3]. Уровень андрогенов у женщин со СПКЯ с возрастом постепенно снижается, тем не менее, оставаясь высоким в постменопаузе [46].

Незначительное повышение пролактина возможно при гиперандрогении без очевидной взаимосвязи и значимости [17].

При дифференциальном диагнозе неклассифицируемые гиперплазии надпочечников могут быть исключены с помощью исследования 17-гидроксипрогестерона [17].

Женщины с СПКЯ и фенотипом, включающим гиперандрогению, имеют более высокий риск сердечно-сосудистой патологии по сравнению с пациентками с СПКЯ без гиперандрогении [47].

До сих пор не существует консенсуса в отношении СПКЯ у подростков [48]. В норме мультифолликулярные яичники встречаются у 26% подростков. Более того, в пубертатном периоде объем яичников типично больше по сравнению со взрослыми [49]. Согласно различным рекомендациям, когда СПКЯ у подростков не является очевидным на основании стандартов для взрослых, диагноз может быть рассмотрен с учетом повышения уровня андрогенов и/или прогрессирования гирсутизма в ассоциации с персистирующей олиго-/аменореей, как минимум, через 2 года после менархе или при первичной аменорее после 16 лет и/или при размере яичника более 10 см³ после исключения других причин [50].

СПКЯ и бесплодие

Почти 90–95% женщин, обращающихся по поводу бесплодия, страдают СПКЯ. В то же время 60% пациенток с

СПКЯ фертильны [18]. Недавние исследования 2015 г. показали, что бесплодие у пациенток с СПКЯ встречается в 10 раз чаще по сравнению со здоровыми женщинами [51].

Первичная терапия при лечении ановуляторного бесплодия у пациенток с СПКЯ – это снижение массы тела, безусловно, в случаях наличия избыточной массы. Доказано, что менструальная функция нормализуется при потере от 5 до 10% массы тела. Но ни одна диета не имеет преимуществ перед другой. Важнейший фактор – это снижение калорий [52]. Использование инсулиносенситайзеров не только показано при наличии инсулинорезистентности, но и способствует снижению риска развития синдрома гиперстимуляции при экстракорпоральном оплодотворении у пациенток с СПКЯ [48]. Широко используемая практика назначения прогестинов для кровотоечения отмены перед стимуляцией овуляции, как оказалось, имеет негативный эффект на частоту наступления беременности и родов у пациенток с СПКЯ (8,4% наступления беременности после назначения прогестинов по сравнению с 61,8% после спонтанной менструации в стимулированном цикле). Такая ситуация может быть связана с чрезмерным кровотечением и неадекватным восстановлением базального слоя в последующем цикле [53].

Основные мировые рекомендации по ведению пациенток с СПКЯ предусматривают применение кломифена цитрата в качестве 1-й линии лечения ановуляторного бесплодия [48, 54]. Экзогенные гонадотропины при экстракорпоральном оплодотворении и лапароскопический дриллинг рассматриваются как 2-я линия терапии [55], когда кломифен цитрат с метформинном или без него неэффективен.

Лечение кломифеном можно начинать со 2, 3, 4 или 5-го дня циклов [56]. Порядка 15–40% женщин с СПКЯ резистентны к кломифену с отсутствием развития фолликулов после дозы кломифена цитрата 150 мг в течение 5 дней [57]. Понятие о неудаче терапии кломифеном варьирует, но чаще всего основано на отсутствии беременности, несмотря на овуляцию в течение 6 мес [58]. У пациенток с ожирением и индексом массы тела более 30 кг/м², гиперандрогенией и/или аменореей или у женщин с большим объемом яичников рекомендуемая стартовая доза кломифена составляет 100 мг [56].

Ингибиторы ароматазы, такие как летрозол, созданы для лечения рака молочной железы и действуют путем предотвращения преобразования андрогенов в эстрогены. Летрозол был предложен как альтернативное лечение в индукции овуляции при СПКЯ, утвержден к использованию Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, однако до сих пор является off-label препаратом в большинстве европейских стран (т.е. не разрешенным к применению). Летрозол подавляет ароматазную активность и цитохром P450-энзимовый комплекс и индуцирует острый гипоестрогеновый статус, стимулирующий реализацию ФСГ. За счет создания отрицательной обратной связи эстрогенов с гипоталамо-гипофизарной осью он является альтернативой кломифену с большей эффективностью по сравнению с последним. Назначается от 2,5 мг до максимум 7,5 мг/сут с 3-го дня менструального цикла в течение 5 дней до 5 циклов. На модели животных показаны тератогенный, эмбриотоксический и фетотоксический эффекты летрозола. С другой стороны, предшествующие исследования на человеке продемонстрировали абсолютную безопасность летрозола в отношении здоровья потомства [59].

У женщин с СПКЯ летрозол ассоциирован с более низким риском многоплодной беременности по сравнению с кломифеном. Однако для доказательства значимых преимуществ летрозола перед кломифеном необходимы дальнейшие исследования. Летрозол показан при резистентности к кломифену или при наличии вазомоторных симптомов, головной боли или тонком эндометрии [60]. У женщин с резистентностью к кломифену протокол лечения предполагает включение дексаметазона [61].

Лапароскопический дриллинг яичников восстанавливает овуляцию в 50% случаев на фоне нормализации менструального цикла. Частота наступления беременности после этой манипуляции составляет порядка 50% в течение 1 года [60]. Механизм действия дриллинга непонятен, но

может быть связан с деструкцией клеток, секретирующих андрогены как в фолликулах, так и в интерстициальной ткани яичников [62]. Снижение концентрации андрогенов и ингибинов может повышать секрецию ФСГ и индуцировать рост фолликулов путем отрицательной обратной связи. Другим объяснением может быть усиление кровообращения в яичниках, вызванное их повреждением при данной манипуляции, способное стимулировать продукцию каскада локальных факторов роста, например таких, как инсулиноподобный фактор роста, взаимодействующий с ФСГ, и приводить тем самым к росту фолликулов [63].

Исходы беременности

Самопроизвольные аборт коррелируют с ожирением у пациенток с СПКЯ. У женщин с нормальной массой тела их частота составляет от 8 до 21%, при индексе массы тела более 35 самопроизвольные аборт случаются в 28% случаев [64].

Неблагоприятные исходы беременности часто встречаются у женщин с СПКЯ. У данных пациенток во время беременности в 3–4 раза повышен риск гипертензии и преэклампсии, в 2 раза возрастает шанс преждевременных родов [65]. Некоторые неблагоприятные исходы беременности могут быть связаны с нарушением инвазии трофобласта и плацентации у данных больных, более того, альтерация плацентарной морфологии выявлена при спонтанных неосложненных беременностях у больных с СПКЯ [66, 67].

Рак эндометрия

У пациенток с СПКЯ в 3–5 раза повышен риск рака эндометрия, наиболее часто встречающегося гинекологического рака [51, 68, 69]. Если в популяции риск рака эндометрия характерен для возраста 70 лет, то для пациенток с СПКЯ он повышается в возрасте менее 50 лет [68, 69]. Кроме того, чаще развивается рак I типа, связанный с длительным воздействием эстрогенов при недостаточном действии прогестерона [70].

Значимость комбинированных оральных контрацептивов

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – наиболее часто используемые медикаменты у женщин с СПКЯ, рекомендуемые Task Force и Endocrine Society [48, 54, 71] в качестве 1-й линии терапии для гиперандрогении и восстановления нарушений менструального цикла. Прогестинный компонент оральных контрацептивов подавляет секрецию ЛГ, соответственно редуцируя ЛГ-зависимую продукцию андрогенов [48]. Эстрогенный компонент увеличивает синтез стероидсвязывающего глобулина, что снижает уровень свободного тестостерона. КОК также редуцируют продукцию андрогенов надпочечниками (механизм неизвестен) и связывание андрогенов с их рецепторами [17]. Минимум 6 мес требуется для достижения результатов лечения в отношении акне и гирсутизма. Даже если различные рекомендации не отдают предпочтения одному КОК перед другим [48, 54], лучшим выбором для симптоматического лечения при СПКЯ считаются низкодозированные контрацептивы, содержащие антиандрогенные или нейтральные прогестины [72].

Так, например, дроспиренон обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению угревой сыпи (акне), жирности кожи и волос. Это действие дроспиренона подобно действию естественного прогестерона, вырабатываемого в женском организме. Это следует учитывать при выборе контрацептивного препарата, особенно женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщинам с акне и себореей. Дроспиренон не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью, предупреждает увеличение массы тела и периферические отеки, связанные с вызываемой эстрогенами гормонозависимой задержкой жидкости, что обеспечивает хорошую переносимость препарата. В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон благоприятно влияет на липидный профиль, повышая концентрацию липопротеидов высокой плотности. Все это в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандроген-

ным действием обеспечивает дроспиренону фармакологический профиль, сходный с профилем естественного прогестерона [74].

Еще один прогестаген с антиандрогенным эффектом – ципротерона ацетат, который обладает способностью конкурентно связываться с рецепторами природных андрогенов (в том числе тестостерон, дегидроэпиандростерон, андростендион), образующихся в небольших количествах в организме женщин, главным образом в надпочечниках, яичниках и коже. Блокируя рецепторы андрогенов в органах-мишенях, уменьшает явления андрогенизации у женщин (за счет нарушения процессов, опосредуемых гормон-рецепторными комплексами на уровне основных внутриклеточных механизмов). Наряду с антиандрогенными свойствами обладает гестагенной активностью, имитирующей свойства гормона желтого тела. Угнетает секрецию гипофизом гонадотропных гормонов и тормозит овуляцию, что обуславливает его контрацептивный эффект [75].

Помимо того, что КОК являются эффективным методом контрацепции при СПКЯ [73], некоторые из них имеют прямые показания для лечения гиперандрогенных состояний. Например, КОК, содержащие 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, показаны для контрацепции и лечения угревой сыпи (*acne vulgaris*); контрацепции и лечения тяжелой формы синдрома предменструального напряжения. А КОК, содержащие 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона, показаны для контрацепции у женщин с явлениями андрогенизации, лечения андрогензависимых заболеваний/состояний у женщин (угревая сыпь, себорея, андрогенная алопеция, гирсутизм) [74, 75].

Заключение

СПКЯ – пример патологии, когда ранняя диагностика и лечение могут предупредить или отсрочить типичные отдаленные осложнения. В последнее время терапия СПКЯ нацелена на лечение гирсутизма и восстановление овуляции. Тем не менее необходимо принимать во внимание гиперинсулинемию и инсулинорезистентность, которые часто подразумеваются в патогенезе синдрома. Благодаря тому что данные изменения имеют серьезные последствия для здоровья в дальнейшем, исследователи должны направить усилия на расширение приемлемых стратегий для контроля метаболических повреждений при СПКЯ [6].

Литература/References

1. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ES-HRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012; 97 (1): 28–38.e25.
2. Ünlütürk U, Sezgin E, Yıldız BO. Evolutionary determinants of polycystic ovary syndrome—part 1. 2016. *Fertil Steril* 2016; 106 (1): 33–41.
3. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pimborg A et al. The prevalence of polycystic ovary in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod* 2014; 29 (4): 791–80.
4. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH et al. Polycystic ovarian syndrome: an updated overview. *Front Physiol* 2016; 7: 124.
5. Bhide P, Homburg R. Anti Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016. Accepted Manuscript.
6. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V et al. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol* 2016; 14 (1): 38.
7. Maliqueo M, Lara HE, Sánchez F et al. Placental steroidogenesis in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166 (2): 151–5.
8. Jones ME, Boon WC, McInnes K et al. Recognizing rare disorders: aromatase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3 (5): 414–21.
9. Hertig A, Liere P, Chabbert-Buffet N et al. Steroid profiling in pre-eclamptic women: evidence for aromatase deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (5): 477.e1–9.
10. Jobe SO, Tyler CT, Magness RR. Aberrant synthesis, metabolism, and plasma accumulation of circulating estrogens and estrogen metabolites in preeclampsia implications for vascular dysfunction. *Hypertension* 2013; 61 (2): 480–7.

11. Legro RS, Kuneselman AR, Demers L et al. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (5): 2134–8.
12. Sam S, Sung YA, Legro RS, Dunaif A. Evidence for pancreatic beta-cell dysfunction in brothers of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2008; 57 (1): 84–9.
13. Jones MR, Goodarzi MO. An update on the genetics of polycystic ovary syndrome: progress and future directions. *Fertil Steril* 2016. Article in press.
14. Cui L, Li G, Zhong W et al. Polycystic ovary syndrome susceptibility single nucleotide polymorphisms in women with a single PCOS clinical feature. *Hum Reprod* 2015; 30 (3): 732–6.
15. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43 (1): 123–47.
16. Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: need for a rethink? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016. pii: S1521-6934(16)30008-6.
17. Trikudanathan S. Polycystic ovarian syndrome. *Med Clin North Am* 2015; 99 (1): 221–35.
18. Brassard M, Ain Melk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am* 2008; 92 (5): 1163–92, xi.
19. 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 (2): 456–88.
20. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism of hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril* 2008; 89 (5): 1039–48.
21. Baillargeon JP, Nestler JE, Ostlund RE et al. Greek hyperinsulinemic women, with or without polycystic ovary syndrome, display altered inositol metabolism. *Hum Reprod* 2008; 23 (6): 1439–46.
22. Bevilacqua A, Carlomagno G, Gerli S et al. Results from the international consensus conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in obstetrics and gynecology—assisted reproduction technology. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31 (6): 441–6.
23. Legro RS, Kuneselman AR, Dodson WC, 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 (1): 165–9.
24. Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A et al. Assessment of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA_{1c} or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method. *Hum Reprod* 2013; 28: 2537–44.
25. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (3): 201.e1–5.
26. Conuay GS, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E et al. European survey of diagnosis and management of the polycystic ovary syndrome: results of the ESE PCOS Special Interest Group's Questionnaire. *Eur J Endocrinol* 2014; 171 (4): 489–98.
27. Liudromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (8): 3332–40.
28. Pellatt L, Hanna L, Brincat M et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (1): 240–5.
29. Gassner D, Jung R. First fully automated immunoassay for anti-Müllerian hormone. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52 (8): 1143–52.
30. Beckman Coulter. Access AMH Instructions for Use, September 2014. REF B13127.
31. Nelson SM, Pastuszek E, Kloss G et al. Two new automated, compared with two enzyme-linked immunosorbent, anti-Müllerian hormone assays. *Fertil Steril* 2015; 104 (4): 1016–1021.e6.
32. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I et al. Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296 (2): E238–43.
33. Cateau-Jonard S, Bancquart J, Poncelet E et al. Polycystic ovaries at ultrasound: normal variant or silent polycystic ovary syndrome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40 (2): 223–9.
34. Pellatt L, Rice S, Mason HD. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? *Reproduction* 2010; 139 (5): 825–33.
35. Pierre A, Peigné M, Grynberg M et al. Loss of LH-induced down-regulation of anti-Müllerian hormone receptor expression may contribute to anovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2013; 28 (3): 762–9.
36. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2016; 33 (1): 15–28.
37. Cassar S, Teede HJ, Moran LJ et al. Polycystic ovary syndrome and anti-Müllerian hormone: role of insulin resistance, androgens, obesity and gonadotrophins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81 (6): 899–906.
38. Fonseca HP, Brondi RS, Piovesan FX et al. Anti-Müllerian hormone and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (9): 667–70.
39. Nardo LG, Yates AP, Roberts SA et al. The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in nonobese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009; 24: 2917–23.
40. Skarba P, Cygal A, Madej P et al. Is the plasma anti-Müllerian hormone (AMH) level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158 (2): 254–9.
41. Caglar GS, Kabyaoglu I, Pabuccu R et al. Anti-Müllerian hormone and insulin resistance in classic phenotype lean PCOS. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288 (4): 905–10.
42. Mabran A, Abdelmegeed A, El-Adawy AR et al. The predictive value of circulating anti-Müllerian hormone in women with polycystic ovarian syndrome receiving clomiphene citrate: a prospective observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (10): 4170–5.
43. El-Halawaty S, Rizk A, Kamal M et al. Clinical significance of serum concentration of anti-Müllerian hormone in obese women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2007; 15 (5): 495–9.
44. Vaiarelli A, Drakopoulos P, Blockeel C et al. Limited ability of circulating anti-Müllerian hormone to predict dominant follicular recruitment in PCOS women treated with clomiphene citrate: a comparison of two different assays. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32 (3): 227–30.
45. Irani M, Seifer DB, Grazi RV et al. Vitamin D supplementation decreases TGF- β 1 bioavailability in PCOS: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (11): 4307–14.
46. Pinola P, Piltonen TT, Puurunen J et al. Androgen Profile Through Life in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nordic Multicenter Collaboration Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (9): 3400–7.
47. Daan NM, Louwers YV, Koster MP et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil Steril* 2014; 102 (5): 1444–51.e3.
48. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (12): 4565–92.
49. Fruzzetti F, Campagna AM, Perini D, Carmina E. Ovarian volume in normal and hyperandrogenic adolescent women. *Fertil Steril* 2015; 104 (1): 196–9.
50. Lizneva D, Suturina L, Walker W et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016; 106 (1): 6–15.
51. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (3): 911–9.
52. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD007506.
53. Guzik DS. Ovulation induction management of PCOS. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50 (1): 255–67.
54. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ES-HRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012; 97 (1): 28–38.e25.
55. Spritzer PM, Motta AB, Sir-Petermann T, Diamanti-Kandarakis E. Novel strategies in the management of polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2015; 40 (3): 195–212.
56. Birch Petersen K, Pedersen NG, Pedersen AT et al. Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome: a clinical review on ovulation induction. *Reprod Biomed Online* 2016; 32 (6): 563–83.
57. Abu Hashim H, Foda O, Gbayaty E. Combined metformin-clomiphene in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94 (9): 921–30.
58. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23 (3): 462–77.
59. Palomba S. Aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (5): 1742–7.

60. Ecklund LC, Usadi RS. *Endocrine and reproductive effects of polycystic ovarian syndrome. Obstet Gynecol Clin North Am* 2015; 42 (1): 55–65.
61. Deveci CD, Demir B, Sengul O et al. *Clomiphene citrate 'stair-step' protocol vs. traditional protocol in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet* 2015; 291 (1): 179–84.
62. Li RH, Ng EH. *Management of anovulatory infertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26 (6): 757–68.
63. Abu Hashim H. *Predictors of success of laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome: an evidence-based approach. Arch Gynecol Obstet* 2015; 291 (1): 11–8.
64. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP et al. *Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med* 2014; 371 (2): 119–29.
65. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A et al. *Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update* 2015; 21 (5): 575–92.
66. Palomba S, Falbo A, Cbiossi G et al. *Early trophoblast invasion and placentation in women with different PCOS phenotypes. Reprod Biomed Online* 2014; 29 (3): 370–81.
67. Koster MP, de Wilde MA, Veltman-Verbulst SM et al. *Placental characteristics in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod* 2015; 30 (12): 2829–37.
68. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. *Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update* 2014; 20 (5): 748–58.
69. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A et al. *Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. Gynecol Oncol* 2015; 136 (1): 99–103.
70. Wang Z, Li T, Zbang W et al. *Variants in DENND1A and LHCGR are associated with endometrioid adenocarcinoma. Gynecol Oncol* 2012; 127 (2): 403–5.
71. Misso M, Boyle J, Norman R, Teede H. *Development of evidenced-based guidelines for PCOS and implications for community health. Semin Reprod Med* 2014; 32 (3): 230–40.
72. Yildiz BO. *Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4 (5): 294–300.
73. Yildiz BO. *Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (3): 794–802.
74. Инструкция по применению препарата Модэлль Тренд. / Инструкция по применению препарата Modell" Trend. [in Russian]
75. Инструкция по применению препарата Модэлль Пьюр. / Инструкция по применению препарата Modell P'ur. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Дубровина Светлана Олеговна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ, гл. науч. сотр. ФГБУ РНИИАП. E-mail: s.dubrovina@gmail.com