ttps://doi.org/10.17116/terarkh2017891075-79

© Коллектив авторов, 2017

Отдаленные последствия синдрома поликистозных яичников

О.Р. ГРИГОРЯН[1, 2], Н.С. ЖЕМАЙТЕ[1], Н.Н. ВОЛЕВОДЗ[1, 2], Е.Н. АНДРЕЕВА[1, 3], Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО[1, 2], И.И ДЕДОВ[1, 2]

[1]ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; [3]ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Москва, Россия

Аннотация

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — самое распространенное хроническое эндокринное заболевание у женщин. В молодом возрасте преобладающими жалобами являются нарушения менструального цикла, бесплодие и проблемы, связанные с гиперандрогенией. Однако с годами на первый план выходят осложнения, обусловленные нарушением метаболизма. В обзоре представлены современные сведения о смене клинических проявлений в естественном течении СПЯ и патогенетически обоснованные мероприятия по профилактике осложнений у больных.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, нарушенние толерантности к глюкозе, сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, ожирение, беременность.

Long-term consequences of polycystic ovary syndrome

O.R. GRIGORYAN[1,2], N.S. ZHEMAITE[1], N.N. VOLEVODZ[1,2], E.N. ANDREEVA[1,3], G.A. MELNICHENKO[1,2], I.I. DEDOV[1,2]

[1]Endocrine Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [3]A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common chronic endocrine disease in women. The prevailing complaints at a young age are menstrual irregularities, infertility, and hyperandrogenism-related problems. However, metabolic disorder-induced complications have been in the foreground over years. The review gives the current ideas on a change of clinical manifestations in the natural course of PCOS, as well as the pathogenetically grounded prevention of complications in patients.

Keywords: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, glucose intolerance, diabetes mellitus, cardiovascular events, obesity, pregnancy.

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
ГСД — гестационный сахарный диабет
ДИ — доверительный интервал
ИМТ — индекс массы тела
ИР — инсулинорезистентность
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
НТГ — толерантность к глюкозе
ОТ — окружность талии
ПТТГ — пероральный тест на толерантность к глюкозе
РМЖ — рак молочной железы
РЭ — рак эндометрия
РЯ — рак яичников
СД — сахарный диабет
СПЯ — синдром поликистозных яичников
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
УГК — уровень глюкозы крови
ФР — фактор риска

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — хроническое заболевание, являющееся самым распространенным эндокринологическим расстройством у женщин. В молодом репродуктивном возрасте наиболее частыми симптомами служат нарушение менструального цикла, гиперандрогения и/или бесплодие. В то же время нельзя забывать об отдаленных последствиях СПЯ: с возрастом начинают преобладать метаболические расстройства. В позднем репродуктивном возрасте повышается риск развития осложнений беременности, возникновение ожирения, развития нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарного диабета (СД) 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и онкологических заболеваний органов репродуктивной системы **(см. рисунок)**.

Осложнения беременности. Женщины с СПЯ имеют высокий риск развития осложнений во время беременности, таких как гестационный СД — ГСД (относительный риск — ОР 2,94) и связанная с этим макросомия плода [1, 2]. Кроме того, повышается частота развития гестационной артериальной гипертонии — АГ (преэклампсия — ОР 3,67; АГ беременных — ОР 3,47) [1]. Наконец, у женщин с СПЯ выше вероятность преждевременных родов (ОР 1,75) и перинатальная смертность (ОР 3,07) [1]. Считается, что в основе этих осложнений лежат ожирение, нарушение метаболизма глюкозы и снижение маточного кровотока. С тех пор как доказано, что использование метформина до зачатия или во время беременности не дает положительного эффекта, его применение в клинической практике до этапа НТГ не рекомендовано [3].

Несмотря на то что официальных руководств по ведению беременности у женщин с СПЯ не существует, в I триместре показано определение уровня глюкозы в крови (УГК) натощак с целью скрининга ГСД. Кроме того, целесообразны тщательный контроль артериального давления (АД) и, возможно, регулярная оценка маточно-плацентарного кровообращения во II триместре **(см. таблицу)**.

Ожирение и его последствия. Частота выявления избыточной массы тела (ИМТ 25—29,9 кг/м^2) или ожирения (ИМТ >30 кг/м^2) у женщин с СПЯ в разных странах неодинаковая. Так, в Великобритании около 90% женщин с СПЯ имеют ИМТ >25 кг/м^2, в то время как в Китае — только 20%. Наибольшая распространен-

ность ожирения у женщин с СПЯ приходится на США (61%) и Австралию (76%) [3].

Женщины с СПЯ чаще имеют абдоминальное ожирение, которое ассоциировано с метаболическими заболеваниями. Абдоминальное ожирение напрямую связано с инсулинорезистентностью (ИР). Измерение ОТ — информативный и простой антропометрический метод, позволяющий выявить метаболические нарушения, поскольку этот показатель прямо коррелирует с количеством абдоминального жира. Кроме того, женщины с СПЯ имеют более выраженную ИР и степень ожирения, что приводит осложненному течения СПЯ.

Ожирению могут сопутствовать АГ, синдром обструктивного апноэ во сне, дислипидемия и т.д. При СПЯ эти сочетанные расстройства встречаются чаще и протекают тяжелее вследствие более выраженной ИР.

НТГ и СД 2-го типа. ИР является важным компонентом СПЯ. НТГ развивается у 40% женщин с СПЯ старше 40 лет и у 50% из них в течение 6 лет прогрессирует до СД [4]. По результатам недавно проведенных метаанализов, при равном ИМТ наличие у женщин СПЯ повышает риск развития НТГ и СД 2-го типа в 2,5 и 4,1 раза соответственно [4].

Даже при нормальном ИМТ у женщин с СПЯ повышен риск развития НТГ и СД 2-го типа. У женщин, страдающих СПЯ с гиперандрогенией и ановуляцией, ИР развивается чаще и протекает тяжелее; риск развития НТГ или СД 2-го типа тем выше, чем выраженнее ожирение.

Амстердамский консенсус 2012 г. (согласительный документ Европейского общества репродукции и эмбриологии человека — ESHRE и Американского общества репродуктивной медицины — ASRM) рекомендует скрининговое исследование углеводного обмена женщинам с СПЯ с одним или несколькими из следующих факторов риска (ФР): ИМТ >30 кг/м^2, ОТ более 88 см, черный акантоз, отягощенная по СД 2-го типа наследственность, ГСД в анамнезе [3] **(см. таблицу)**. В качестве скринингового метода исследования рекомендуется использовать ПТТГ с 75 г безводной глюкозы и определением УГК до и через 2 ч после ее приема. Амстердамский консенсус предлагает проводить ПТТГ также при нарушении менструального цикла и гиперандрогении, так как данные некоторых исследований свидетельствуют о наличии корреляции между количеством симптомов СПЯ и выявлением НТГ или СД 2-го типа.

Лечение НТГ начинаются с рекомендаций по изменению образа жизни. В отсутствие эффекта от немедикаментозной терапии при подтвержденном НТГ может быть назначен метформин.

Сердечно-сосудистые осложнения. Результаты наблюдательных исследований, посвященных изучению заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин с СПЯ, противоречивы. Например, в обзоре M. Rizzo и соавт. [6] рассмотрены 5 исследований, в которых показано увеличение риска развития ССЗ у женщин с СПЯ, однако по данным других 3 исследований, подобное увеличение риска отсутствовало. Необходимо отметить, что в каждом исследовании использовалось собственное определение СПЯ, различались сердечно-сосудистые исходы и средний возраст пациенток. Некоторые исследования проводились на малой группе, другие включали слишком молодых пациенток, у которых риск развития ССЗ минимален, либо пациенток в менопаузе, когда довольно тяжело ретроспективно поставить диагноз СПЯ. Недавний метаанализ P. Groot и соавт. [7], основанный на 5 когортных исследованиях, также использовавших различные определения СПЯ, свидетельствует о повышении риска развития ССЗ и цереброваскулярных заболеваний у женщин с СПЯ по сравнению с контрольной группой (величина эффекта 2 при 95% дове-

***Таблица 1.* Осложнения СПЯ и предлагаемые скрининговые обследования**

Клинически значимые осложнения	Скрининг
Осложнения беременности:	Официальные рекомендации отсутствуют
ГСД	Измерение УГК натощак в I триместре
АГ	Контроль АД и, возможно, измерение маточно-плацентарного кровотока во II триместре
НТГ	Амстердамский консенсус 2012 г. ESHRE/ASRM [3] ПТТГ с 75 г безводной глюкозы (определение УГК перед приемом глюкозы и через 2 ч после) женщинам с СПЯ в сочетании со следующими признаками: ИМТ >30 кг/м^2 и/или ОТ >80 см и/или черный акантоз и/или отягощенная наследственностью по СД 2-го типа и/или наличие в анамнезе ГСД и/или нарушение менструального цикла и гиперандрогения
ССЗ	Амстердамский консенсус 2012 г. ESHRE/ASRM [3] Вне зависимости от возраста женщинам с СПЯ необходимо оценить: ОТ АД липидный состав крови физическая активность статус питания статус курения
Рак эндометрия	Амстердамский консенсус 2012 г. ESHRE/ASRM [3] Ультразвуковое исследование или биопсия эндометрия у женщин с длительной аменореей и СПЯ Для предотвращения гиперплазии эндометрия кровотечение отмены необходимо индуцировать как минимум 4 раза в год (каждые 3 мес)

Примечание. ОТ — окружность талии; ПТТГ — пероральный тест на толерантность к глюкозе; ИМТ — индекс массы тела.

Сведения об авторах:

Жемайте Наталья Сергеевна — врач-эндокринолог ФГБУ ЭНЦ МЗ

Волеводз Наталья Никитична — д.м.н., проф., зам. директора по доклинической диагностике ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ; профессор кафедры эндокринологии и диабетологии (педиатрический факультет) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

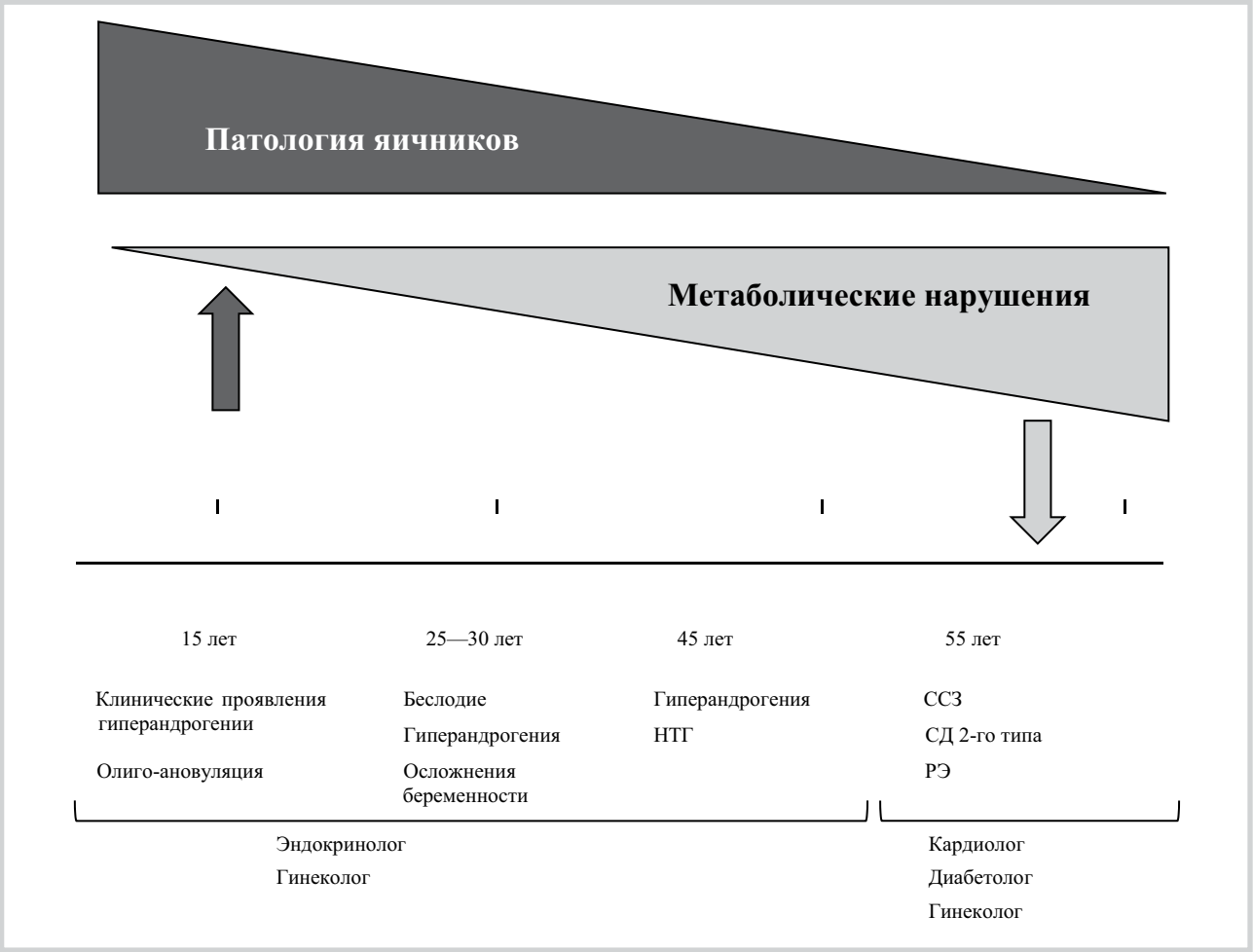
Андреева Елена Николаевна — д.м.н., проф., зав. отд-нием эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений ФГБУ ЭНЦ МЗ; проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельниченко Галина Афанасьевна — д.м.н., проф., акад. РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ МЗ; проф. каф. эндокринологии (лечебный факультет) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Дедов Иван Иванович — д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФГБУ ЭНЦ МЗ; почетный профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии (лечебный факультет)

Контактная информация:

Григорян Ольга Рафаэльевна — д.м.н., г.н.с. отд-ния эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений ФГБУ ЭНЦ МЗ; доцент каф. эндокринологии и диабетологии (педиатрический факультет) Первого МГМУ им. И.М.Сеченова; e-mail: iceberg1995@mail.ru



Возрастная динамика СПЯ.

рительном интервале — ДИ от 1,47 до 2,76). По данным опубликованного в 2013 г. крупного ретроспективного исследования H. Mani и соавт. [8] с участием более 2000 женщин с СПЯ, наблюдавшихся в течение многих лет, отмечается зависимое от возраста увеличение риска развития инфаркта миокарда и стенокардии. Тем не менее общая распространенность инфаркта миокарда и стенокардии у больных данной категории не отличалась от общепопуляционной, что авторы исследования связывают с молодым возрастом вошедших в исследование больных (более 80% моложе 45 лет). Наконец, по результатам анализа самой крупной базы данных в Великобритании (21 000 женщин с СПЯ), повышение частоты развития ССЗ не выявлено, хотя также следует указать на молодой возраст пациенток и сомнительность диагноза СПЯ [9].

Частота развития цереброваскулярных заболеваний, напротив, однозначно выше у женщин с СПЯ (ОР 2,8, а с учетом ИМТ ОР 3,4) [10].

Несмотря на то что нет доказательств повышения заболеваемости и смертности от ССЗ у больных с СПЯ, клинические проявления гиперандрогении или нарушение менструального цикла в анамнезе у женщин в постменопаузе увеличивают риск развития ССЗ [11, 12]. На современном этапе необходимо проведение крупных проспективных исследований, которые позволят ответить на вопрос, повышается ли частота развития ССЗ у женщин, страдающих СПЯ, по сравнению с сопоставимыми по ИМТ и возрасту женщинами без СПЯ.

Субклиническое поражение сосудов. Хотя нет доказательств повышения частоты развития ССЗ при СПЯ, субклиническое поражение сосудов развивается достоверно чаще, чем у женщин того же возраста и с таким же ИМТ, но без СПЯ. Толщина комплекса интима—медиа сонных артерий, жесткость артерий и коронарный кальциноз — основные маркеры поражения сосудов, используемые в клинических исследованиях. Все три показателя у женщин, страдающих СПЯ выше, чем у женщин группы контроля [13—17].

Классические ФР развития ССЗ. Логично, что повышение частоты поражения артерий должно быть связано с более высокой распространенностью классических ФР развития ССЗ при СПЯ. И в самом деле АГ, атерогенная дислипидемия с повышением уровня липопротеидов низкой плотности, ИР, СД 2-го типа и ожирение (особенно абдоминальное) у женщин с СПЯ встречаются чаще, чем без СПЯ. Раньше других развиваются абдоминальное ожирение (ОТ более 80 см) и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), поэтому соответствующее обследование в рамках скрининга необходимо выполнять в первую очередь. Независимо от ИМТ у больных с СПЯ в 5 раз чаще встречается синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне [18].

Часть из указанных ФР входят в понятие «метаболического синдрома», который определяется как сочетание 3 из следующих состояний и более: абдоминальное ожирение, снижение уровня ЛПВП, повышение уровня триглицеридов, АГ, НТГ. В то же время наличие любого из указанных состояний само повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [19]. Число этих ФР возрастает с увеличением количества клинических проявлений СПЯ [20].

В соответствии с рекомендациями, изложенными в амстердамском консенсусе 2012 г., скрининговое обследование для выявления ФР развития ССЗ при СПЯ независимо от возраста должно включать измерение АД, ОТ, определение УГК, исследо-

вание липидограммы, оценку физической активности, статуса питания и статуса курения **(см. таблицу)** [3].

Хотя в настоящее время повышение частоты развития ССЗ при СПЯ не доказано, высокая распространенность ФР развития их и метаболических расстройств у этих больных могут привести к развитию ССЗ с возрастом, особенно в постменопаузе.

Онкологические заболевания женской репродуктивной системы. *Рак эндометрия (РЭ)*. Хроническая ановуляция, приводящая к длительному избытку эстрогенов, может вызывать развитие гиперплазии и РЭ. В метаанализе показано повышение риска развития РЭ у женщин с СПЯ (ОР 2,7 при 95% ДИ от 1,00 до 7,29) [21]. В исследовании S. Wild и соавт. [10] показано повышение риска развития РЭ у женщин с СПЯ в 5,3 раза и в 6,1 раза при сопутствующем ожирении. В большинстве случаев у этих женщин развивается высокодифференцированный прогностически благоприятный РЭ.

У страдающих СПЯ женщин с длительной аменореей рекомендовано ультразвуковое исследование или биопсия эндометрия в зависимости от клинической картины (амстердамский консенсус, 2012). Для предотвращения развития гиперплазии эндометрия кровотечение отмены необходимо индуцировать как минимум 4 раза в год (каждые 3 мес) [3, 22] **(см. таблицу)**.

Рак молочной железы (РМЖ). Данных об ассоциации РМЖ и СПЯ немного. В метаанализе B. Chittenden и соавт. [21], основанном на трех исследованиях по СПЯ, показано отсутствие зависимости между СПЯ и риском развития РМЖ. Поэтому обследование и наблюдение больных с СПЯ для диагностики или предотвращения РМЖ не регламентированы в современных рекомендациях.

Рак яичников (РЯ). Пока выполнено лишь одно исследование, направленное на оценку взаимосвязи СПЯ и РЯ [23]. Хотя считается, что меньшая частота овуляций снижает вероятность развития РЯ, в этом исследовании продемонстрировано 2,5-кратное повышение риска развития РЯ у больных с СПЯ по сравнению с женщинами контрольной группы. В то же время число страдающих СПЯ женщин в данном исследовании было очень мало. Противоположные данные получены в исследовании T. Pierpoint и соавт. [24]: у больных с СПЯ отмечалось снижение смертности от РЯ по сравнению с группой женщин, не страдающих СПЯ.

Столь ограниченные данные не позволяют сделать окончательного вывода относительно риска развития РЯ у больных с СПЯ. Однако следует помнить, что при СПЯ имеются такие ФР развития РЯ, как отсутствие беременности в анамнезе, бесплодие и лечение по этому поводу, ановуляция и ожирение. Рекомендаций по скринингу больных СПЯ на РЯ не существует.

Заключение

СПЯ — хроническое заболевание. Ожирение и нарушение метаболизма глюкозы — самые частые спутники этого синдрома. Метаболические расстройства у больных с СПЯ приводят к осложненному течению беременности. Пока недостаточно данных для того чтобы установить повышается ли сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность при СПЯ. Для представленных в настоящее время долгосрочных исследований характерны недостаточная стандартизация и неодинаковые диагностические критерии СПЯ. Информированность относительно СПЯ крайне важна, поскольку позволяет предотвратить его долгосрочные осложнения, в том числе метаболические нарушения и РЭ, успешно излечиваемый на ранних стадиях.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №17-75-30035.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Boomsma C, Eijkemans M, Hughes E, Visser G, Fauser B, Macklon N. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6):673-683. https://doi.org/10.1093/humupd/dml036
2. Veltman-Verhulst S, van Haeften T, Eijkemans M, de Valk H, Fauser B, Goverde A. Sex hormone-binding globulin concentrations before conception as a predictor for gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2010;25(12):3123-3128. https://doi.org/10.1093/humrep/deq272
3. Fauser B, Tarlatzis B, Rebar R et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertility and Sterility. 2012;97(1):28-38.e25. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
4. Legro R. 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(1):165-169. https://doi.org/10.1210/jc.84.1.165
5. Moran L, Misso M, Wild R, Norman R. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2010;16(4):347-363. https://doi.org/10.1093/humupd/dmq001
6. Rizzo M, Berneis K, Spinas G, Rini G, Carmina E. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome on cardiovascular risk. *Fertility and Sterility*. 2009;91(4):1563-1567. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.070
7. de Groot P, Dekkers O, Romijn J, Dieben S, Helmerhorst F. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2011;17(4):495-500. https://doi.org/10.1093/humupd/dmr001
8. Mani H, Levy M, Davies M, Morris D, Gray L, Bankart J, Blackledge H, Khunti K, Howlett T. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(6): 926-34. https://doi.org/10.1111/cen.12068
9. Morgan C, Jenkins-Jones S, Currie C, Rees D. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3251-3260. https://doi.org/10.1210/jc.2012-1690
10. 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(2):101-105. https://doi.org/10.1080/1464727002000198781
11. Shaw L, Bairey Merz C, 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(4):1276-1284. https://doi.org/10.1210/jc.2007-0425

12. Krentz A, von Mühlen D, Barrett-Connor E. Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women. *Menopause*. 2007;14(2):284-292. https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31802cc7ab

13. Talbott E, Guzick D, Sutton-Tyrrell K et al. Evidence for Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Premature Carotid Atherosclerosis in Middle-Aged Women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(11):2414-2421. https://doi.org/10.1161/01.atv.20.11.2414

14. Talbott E, Zborowski J, Rager J, Boudreaux M, Edmundowicz D, Guzick D. Evidence for an Association between Metabolic Cardiovascular Syndrome and Coronary and Aortic Calcification among Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(11):5454-5461. https://doi.org/10.1210/jc.2003-032237

15. Soares G, Vieira C, Martins W et al. Increased arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) without comorbidities: one more characteristic inherent to the syndrome? *Clinical Endocrinology*. 2009;71(3):406-411. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03506.x

16. Luque-Ramirez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale H. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2007;22(12):3197-3203. https://doi.org/10.1093/humrep/dem324

17. Christian R, Dumesic D, Behrenbeck T, Oberg A, Sheedy P, Fitzpatrick L. Prevalence and Predictors of Coronary Artery Calcification in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(6):2562-2568. https://doi.org/10.1210/jc.2003-030334

18. Nitsche K, Ehrmann D. Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;24(5):717-730. https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.08.001

19. Reaven G. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. *Clinical Chemistry*. 2005;51(6):931-938. https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.048611

20. Jovanovic V, Carmina E, Lobo R. Not all women diagnosed with PCOS share the same cardiovascular risk profiles. *Fertility and Sterility*. 2010;94(3):826-832. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.04.021

21. Chittenden B, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reproductive BioMedicine Online*. 2009;19(3):398-405. https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60175-7

22. Peigné M, Dewailly D. Long term health risks of PCOS. *Gynecology Forum*. 2013;18(4):28-32. https://doi.org/10.1016/j.ando.2014.07.111

23. Schildkraut J, Schwingl P, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial Ovarian Cancer Risk Among Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics & Gynecology*. 1996;88(4):554-559. https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00226-8

24. Pierpoint T, McKeigue P, Isaacs A, Wild S, Jacobs H. Mortality of Women with Polycystic Ovary Syndrome at Long-term Follow-up. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1998;51(7):581-586. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00035-3

Поступила 23.11.16