

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1: 616.45

Синдром поликистозных яичников и кардиоваскулярный риск

П. В. Попова, И. В. Горелова, Е. Н. Гринева
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Попова Полина Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)234-96-78.
E-mail: pvpopova@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
05.10.18 и принята к печати 20.12.18.*

Резюме

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является частным эндокринным заболеванием у женщин репродуктивного возраста. Помимо гиперандрогемии, нарушений овуляции и фертильности, СПКЯ ассоциирован с повышением частоты выявления таких факторов риска кардиоваскулярных болезней, как ожирение, инсулинорезистентность, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ во время сна. Начальные стадии атеросклеротического процесса также хорошо документированы у женщин с СПКЯ. Однако данные проспективных исследований, касающихся конечных точек кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, являются скудными и противоречивыми. Возможно, это связано с тем, что СПКЯ представляет собой гетерогенную группу эндокринных, метаболических и репродуктивных нарушений, и разные авторы объединяют в синдром различные совокупности этих нарушений. Разные фенотипы СПКЯ могут быть ассоциированы с разным кардиоваскулярным риском. Максимально он выражен у женщин с «полным» фенотипом (сочетанием всех трех диагностических критериев СПКЯ) и с преобладанием гиперандрогемии. По данным ряда исследований, основной вклад в повышение риска развития сахарного диабета 2-го типа вносит ожирение, которое выявляется более чем у половины женщин с СПКЯ. Несмотря на слабость доказательной базы в отношении связи СПКЯ с кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью, большинство международных организаций рекомендуют активно выявлять факторы кардиоваскулярного риска у женщин с СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, кардиоваскулярный риск, сердечно-сосудистые болезни, сахарный диабет

Для цитирования: Попова П. В., Горелова И. В., Гринева Е. Н. Синдром поликистозных яичников и кардиоваскулярный риск. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):654–665. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-654-665

Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk

P. V. Popova, I. V. Gorelova, E. N. Grineva
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Polina V. Popova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: pvpopova@yandex.ru

*Received 5 October 2018;
accepted 20 December 2018.*

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disease in women of reproductive age. In addition to hyperandrogenism, impaired ovulation and fertility, PCOS is associated with an increased detection of cardiovascular risk factors such as obesity, insulin resistance, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, and obstructive sleep apnea. The initial stages of the atherosclerotic process are also well documented in women with PCOS. However, data from prospective studies on the end points of cardiovascular morbidity and mortality are scarce and controversial. Perhaps this is due to the fact that PCOS is a heterogeneous group of endocrine, metabolic and reproductive disorders, and different authors consider various combinations of these disorders as the syndrome. Different phenotypes of PCOS may be associated with different cardiovascular risk. Women with a “complete” phenotype (a combination of all three PCOS diagnostic criteria) and with the predominant hyperandrogenism have higher risk. According to a number of studies, obesity affects more than half of women with PCOS and contributes the most to the increased risk of type 2 diabetes mellitus. Despite the weakness of the evidence regarding the association of PCOS with cardiovascular morbidity and mortality, most international organizations recommend active screening for cardiovascular risk factors in women with PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome, cardiovascular risk, cardiovascular diseases, diabetes mellitus

For citation: Popova PV, Gorelova IV, Grineva EN. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(6):654–665. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-654-665

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — одна из самых распространенных эндокринопатий женщин репродуктивного возраста, частая причина ановуляторных расстройств и вызванной ими нарушенной фертильности, его обнаруживают у 8–13 % женщин [1–3]. Классическое описание синдрома, сделанное в 1935 году гинекологами из Чикаго J. F. Stein и M. L. Leventhal, включало следующие признаки: аменорею, увеличение яичников, гирсутизм и/или ожирение [4]. Долгие годы заболевание воспринималось как гинекологическая и косметическая проблема. Между тем

в последние десятилетия появились данные о более высокой встречаемости у таких женщин нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что способствовало привлечению внимания эндокринологов и кардиологов к данному состоянию, а проблему СПКЯ — проблемой общественного здоровья.

В литературе накопилось довольно много сообщений о наличии у женщин с СПКЯ инсулинорезистентности [5, 6]. Причем авторы большинства опубликованных работ полагают, что нарушение секреции и (или) действия инсулина играет ведущую роль в патогенезе СПКЯ.

Как известно, инсулинорезистентность является важным звеном патогенеза метаболического синдрома, сахарного диабета (СД) 2-го типа и ССЗ. С другой стороны, у многих больных СПКЯ обнаруживают нарушение углеводного обмена, увеличение атерогенных фракций липидов и повышенную склонность к развитию ССЗ [7]. Таким образом, связь между СПКЯ и ССЗ представляется довольно реальной. Однако, несмотря на большое количество исследований, продемонстрировавших риск развития ССЗ у женщин с СПКЯ, пока не ясно, может ли СПКЯ служить ранним предиктором повышенного кардиоваскулярного риска у женщин. Возможно, это связано с тем, что СПКЯ представляет собой гетерогенную группу эндокринных, метаболических и репродуктивных нарушений, и разные авторы объединяют в синдром различные совокупности этих нарушений.

1. Определение синдрома поликистозных яичников

Точное определение СПКЯ, как и его диагностика, до сих пор являются предметом активной дискуссии. Разработанные в 1990 году Национальным институтом здоровья США диагностические критерии СПКЯ включали: 1) олигоменоррею, 2) клинические и биохимические признаки гиперандрогенемии и 3) отсутствие заболеваний, напоминающих СПКЯ, таких, как позднее начало дефицита 21 гидроксилазы (врожденной гиперплазии надпочечников), андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников, синдром Кушинга и гиперпролактинемия [8].

В 2003 году в Роттердаме критерии диагностики СПКЯ были пересмотрены. Пересмотр был вызван необходимостью включения в синдром женщин с типичными изменениями в яичниках, выявленными при ультразвуковом исследовании (УЗИ), но с регулярным менструальным циклом [9]. Изменения в яичниках называли типичными для СПКЯ, если находили хотя бы один из двух ультразвуковых признаков: 12 или более фолликулов диаметром от 2 до 9 мм, или увеличенные в объеме яичники (более 10 см³) [10]. Таким образом, согласно Роттердамским критериям, для диагностики СПКЯ требовалось выявление, по крайней мере, 2 из 3 следующих признаков: 1) олиго- или ановуляции, 2) клинических и/или биохимических признаков гиперандрогенемии и 3) типичных изменений в яичниках при УЗИ. В дальнейшем применение Роттердамских критериев для диагностики СПКЯ у взрослых женщин было рекомендовано в ряде международных согласительных документов, касающихся диагностики СПКЯ [3, 11–13].

Е. Carmina и соавторы (2005), разделив гетерогенную популяцию женщин с СПКЯ на 3 фенотипически разные подгруппы: классический СПКЯ (гиперандрогенемия и ановуляция), «овуляторный» СПКЯ (гиперандрогенемия, типичные ультразвуковые изменения в яичниках, отсутствие доказательств ановуляции) и идиопатическая гиперандрогенемия (овуляторный цикл и нормального вида яичники), показали, что встречаемость сердечно-сосудистых факторов риска в подгруппах отличалась. Авторы обнаружили один или больше факторов риска ССЗ у 45% женщин с классическим СПКЯ, у 38% женщин с «овуляторным» СПКЯ и только у 6% — с идиопатической гиперандрогенемией [14]. Между тем Роттердамские критерии не являлись специфичными и могли увеличить популяцию женщин с СПКЯ за счет ложноположительных диагнозов у девочек-подростков в частности [15]. В связи с этим в Международных рекомендациях по диагностике и лечению СПКЯ, опубликованных в 2018 году, предложено диагностировать СПКЯ у подростков только при сочетании гиперандрогенемии и олиго-ановуляции, а УЗИ не рекомендовано для постановки диагноза в этой возрастной группе [3].

2. Синдром поликистозных яичников, сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска их развития

Анализ литературы по оценке частоты ССЗ и факторов риска их развития у женщин с СПКЯ в определенной степени затруднен. Трудности вызваны тем, что диагностические критерии синдрома в разные периоды времени были различными, в результате группы обследованных могли значительно отличаться и не всегда включать действительно женщин с СПКЯ.

2.1 Синдром поликистозных яичников и сердечно-сосудистые заболевания

В недавно опубликованном крупном исследовании, основанном на национальном регистре Дании, включавшем 18 112 женщин с СПКЯ и 52 769 женщин контрольной группы, выявлена более высокая частота развития кардиоваскулярной патологии, включая дислипидемию и артериальную гипертензию (АГ), у сравнительно молодых женщин с СПКЯ [16]. Однако частота отдельных кардиоваскулярных событий, таких как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт, в группе СПКЯ не отличалась от группы контроля. Возможно, это связано с относительно молодым возрастом женщин, включенных в анализ. Медиана возраста при включении в это исследование составляла 29 лет

(квартили: 23–35 лет), медиана длительности наблюдения была 11 (6,9–16) лет, и медиана возраста на момент выявления сердечно-сосудистой патологии составила 35 лет (28–42 года) в группе СПКЯ и 36 лет (30–43 года) в группе контроля ($p < 0,001$). Кроме того, следует отметить, что в данной работе не было возможности провести корректировку по индексу массы тела (ИМТ). А ожирение, как известно, само по себе является фактором риска развития АГ и дислипидемии и чаще встречается у женщин с СПКЯ [17].

C. G. Solomon и соавторы (2002), выбрав из базы данных исследования здоровья сестер женщин с нерегулярным менструальным циклом в качестве маркера СПКЯ, показали более высокий относительный риск (ОР) 1,53 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,24–1,90) ССЗ в этой группе. Причем этот риск оставался значимым после корректировки по ИМТ [18].

В аналогичном исследовании E. T. Wang и соавторов (2011) по результатам наблюдения за когортой из 15 005 женщин, включенных в исследование во время беременности в 1959–1966 годах и прослеженных до 2007 года с помощью регистра Калифорнии, также было выявлено, что женщины с нерегулярным менструальным циклом характеризовались повышенным риском смертности от ИБС. Однако эта связь переставала быть статистически значимой после корректировки по ИМТ [19].

В недавнем исследовании из Тайваня, основанном на данных национального регистра и включавшем 8 048 молодых женщин с СПКЯ (15–49 лет) и 32 192 женщин контрольной группы, подобранных по возрасту, было показано, что за средний период наблюдения в течение 5,9 года частота развития ИБС в группе СПКЯ была на 63% выше, чем в контрольной группе [20]. Однако в данном исследовании не был учтен ИМТ и не делались соответствующие поправки.

Ограничением таких крупных, основанных на медицинских регистрах исследований является неполная характеристика участников, например, невозможность выделить и охарактеризовать отдельно группу женщин с СПКЯ. В связи с этим остаются актуальными менее крупные проспективные исследования, где представлена более полная характеристика пациентов.

D. Sibula и соавторы (2000) сравнили группу женщин, в анамнезе у которых была клиновидная резекция яичников (28 человек), с контрольной группой (752 человека). Группы существенно не отличались по возрасту, ИМТ, наличию факторов риска развития ИБС. Между тем исследователи выявили ИБС у 21% женщин, оперированных

по поводу поликистозных яичников, и только у 5% в контрольной группе [21].

По данным исследования, выполненного в университете Питсбурга, у женщин с СПКЯ чаще обнаруживали ССЗ (инфаркт миокарда, стенокардию и необходимость в аортокоронарном шунтировании) (у 5 из 126) по сравнению с контрольной группой (ни у одной из 142) [22].

M. A. Birdsall и соавторы (1997) обнаружили поликистозные изменения в яичниках при УЗИ у 42% (60 из 143) женщин в возрасте 60 лет и моложе с ангиографически доказанным стенозом коронарных артерий. Причем более тяжелое поражение коронарных артерий (большее число сегментов со стенозом более 50%) авторы обнаружили у женщин с ультразвуковыми признаками поликистозных яичников по сравнению с теми, у которых по данным УЗИ не было выявлено изменений яичников. Регрессионный анализ показал, что более выраженное поражение коронарных артерий связано с наличием поликистозных яичников и болезней сердца в анамнезе независимо от других факторов [23].

С другой стороны, T. Pierpoint с соавторами (1998) опубликовал результаты длительного наблюдения за 800 женщинами, имевшими в анамнезе (30 лет назад) по данным гистологического исследования поликистозные яичники [24]. Смертность от ССЗ в этой группе не отличалась от ожидаемой. При последующем анализе авторы не обнаружили также статистически значимой разницы в частоте болезней сердца в группе обследованных по сравнению с общей популяцией, хотя ОР болезней сердца составил 1,5. Однако в этой группе женщин был выявлен высокий риск цереброваскулярных болезней (ОР составил 2,8) и более высокая смертность от осложнений СД [25].

Метаанализ пяти контролируемых наблюдательных исследований показал двукратное увеличение риска ИБС или инсульта у женщин с СПКЯ по сравнению с женщинами без СПКЯ (ОР 2,02, 95% ДИ 1,47–2,76) [26]. При включении в анализ только тех исследований, в которых была выполнена корректировка по ИМТ ($n = 2$), ОР составил 1,55 (95% ДИ 1,27–1,89) [26].

Другой метаанализ, выполненный для разработки Датских клинических рекомендаций по оценке сердечно-сосудистого риска после репродуктивных заболеваний, также показал, что СПКЯ связан с умеренным повышением риска развития ССЗ или смерти от них (ОР 1,38, 95% ДИ 1,04–1,83), но статистически значимой связи СПКЯ отдельно с ИБС и отдельно с инсультом не было выявлено [27].

В недавнем метаанализе, выполненном в рамках разработки международных рекомендаций

по СПКЯ, не выявлено статистически значимых различий между группами с СПКЯ и без СПКЯ в отношении инфаркта миокарда, инсульта и ИБС [3]. Авторы пришли к заключению, что необходимо с осторожностью воспринимать полученные данные, учитывая методологические ограничения анализируемых работ, малый размер выборок и относительно молодой возраст включенных в исследования женщин. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для уточнения связи СПКЯ и ССЗ.

2.2 Синдром поликистозных яичников и факторы сердечно-сосудистого риска

2.2.1 Ожирение и инсулинорезистентность

Ожирение было включено в оригинальное описание СПКЯ J. F. Stein и M. L. Leventhal в качестве одного из важных клинических признаков, и его обнаруживают примерно у 50% женщин с этим синдромом [17]. Описаны некоторые механизмы, посредством которых ожирение связано с синдромом хронической гиперандрогенемической ановуляции [28], наиболее важным из которых считают часто сопутствующую ожирению инсулинорезистентность и гиперинсулинемию [4]. Кроме того, увеличение количества жира само по себе может привести к нарушению метаболизма половых стероидов, повышению продукции андрогенов и супрессии продукции белка, связывающего половые стероиды. Более того, показано, что женщины с СПКЯ и ожирением имеют более высокий кардиометаболический риск по сравнению с теми, у кого масса тела нормальная [29]. Наконец, известно, что снижение массы тела на 7% восстанавливает фертильность и уменьшает выраженность гирсутизма у женщин с гиперандрогемией [30].

Что касается типа ожирения, то имеются доказательства, что центральное (андроидное) распределение жира часто обнаруживают у женщин с СПКЯ, как страдающих ожирением, так и имеющих нормальную массу тела. Появившиеся, однако, в последнее время данные свидетельствуют о том, что ожирение как таковое, скорее, нежели распределение жира, связано с СПКЯ [31]. Таким образом, любое ожирение, безусловно, способствует гиперандрогемии и другим симптомам СПКЯ, однако существуют дополнительные механизмы, приводящие к СПКЯ [32]. Возможно, и СПКЯ, и ожирение являются следствием генетически детерминированного синдрома инсулинорезистентности [33].

Рутинная диагностика инсулинорезистентности и гиперинсулинемии затруднена необходимостью выполнения гиперинсулинемического эугликемического глюкозного клэмп. Между тем работы

с использованием этой методики у лиц с СПКЯ опубликованы, и в них получены результаты, подтверждающие наличие инсулинорезистентности, по крайней мере, у части женщин. Так, A. Dunaif и соавторы (1989), используя гиперинсулинемический эугликемический глюкозный клэмп, показали наличие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии у женщин с СПКЯ, независимо от наличия или отсутствия ожирения [34].

Некоторые авторы выявляют инсулинорезистентность путем оценки уровня инсулина плазмы натощак и подсчета индекса НОМА (индекса инсулинорезистентности). Несмотря на то, что указанные параметры являются косвенными показателями инсулинорезистентности, полученные результаты довольно интересны. По данным F. Orio (2004), уровень инсулина плазмы натощак ($12,9 \pm 5,2$ мкЕд/мл) и индекс НОМА (3,2) у женщин с СПКЯ был выше по сравнению с контрольной группой ($2,3 \pm 0,9$ мкЕд/мл, $0,3 \pm 0,1$ соответственно) [35]. Подобную разницу получили С. Meuer и соавторы (2005): в группе женщин с СПКЯ уровень инсулина в плазме ($19,6 \pm 1,42$ мкЕд/мл) и индекс НОМА ($4,08 \pm 0,32$) были выше, чем в группе контроля ($6,6 \pm 0,8$ мкЕд/мл и $1,34 \pm 0,17$ соответственно) [36].

Кроме того, на сегодняшний день опубликовано довольно большое число исследований о применении инсулиносенситайзеров (бигуанидов и тиазолидиндионов) у женщин с СПКЯ. Эти препараты, уменьшающие инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, способны снижать уровень андрогенов и восстанавливать фертильность [37].

Следует отметить, что распространенность инсулинорезистентности при СПКЯ может существенно отличаться в зависимости от фенотипа. Например, по данным P. Moghetti и соавторов (2013), частота выявления инсулинорезистентности составила 80,4; 65,0 и 38,1% у женщин с классическим, овуляторным и нормоандрогенным фенотипами соответственно [38].

2.2.2 Сахарный диабет 2-го типа и нарушенная толерантность к глюкозе

Нарушение углеводного обмена, как известно, ассоциировано с высоким риском развития ССЗ. В ряде работ была продемонстрирована высокая распространенность СД 2-го типа и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) у женщин с СПКЯ.

В 2010 году L. Moran и соавторы опубликовали метаанализ 35 исследований, касающихся распространенности НТГ, СД 2-го типа и метаболического синдрома у женщин с СПКЯ и без СПКЯ [39]. Среди женщин с СПКЯ была повышена распространен-

ность НТГ (ОР 2,48, 95% ДИ 1,63–3,77; в исследованиях с сопоставимыми по ИМТ группами ОР 2,54, 95% ДИ 1,44–4,47), СД 2-го типа (ОР 4,43, 95% ДИ 4,06–4,82; в исследованиях с сопоставимыми по ИМТ группами ОР 4,00, 95% ДИ 1,97–8,10) и метаболического синдрома (ОР 2,88 95% ДИ 2,40–3,45; в исследованиях с сопоставимыми по ИМТ группами ОР 2,20, 95% ДИ 1,36–3,56)) [39]. Следует отметить, что в анализ риска развития СД 2-го типа попало всего 6 исследований с сопоставимыми по ИМТ группами (всего 441 женщина с СПКЯ и 1175 женщин контрольной группы). При этом в 5 из них не было показано значимого увеличения риска СД 2-го типа у женщин с СПКЯ.

В недавнем крупном исследовании, основанном на Датском регистре, СД 2-го типа встречался в 4 раза чаще и был диагностирован в среднем на 4 года раньше у женщин с СПКЯ [40]. Однако в данном исследовании не была проведена коррективка по ИМТ.

В двух других крупных исследованиях, также опубликованных в 2017 году, было показано, что у женщин с СПКЯ и нормальной массой тела риск развития СД не повышен [41, 42]. R. Pelanin и соавторы (2017) обследовали 876 скандинавских женщин с СПКЯ в возрасте 14–57 лет [41]. У всех участниц был выполнен пероральный глюкозотолерантный тест, СД 2-го типа был выявлен у 3% обследованных, предиабет — у 23%, и у 74% женщин с СПКЯ отмечена нормальная толерантность к глюкозе. При этом ни у одной из женщин с нормальной массой тела (ИМТ < 25 кг/м²) не был выявлен СД 2-го типа [41].

M. Oñila и соавторы (2017) в проспективном когортном исследовании (n = 5889) также выявили, что у женщин с СПКЯ и нормальной массой тела в возрасте 46 лет риск предиабета и СД 2-го типа не повышен [42]. Однако они показали, что СПКЯ сам по себе увеличивает риск СД 2-го типа у женщин с избыточной массой тела/ожирением (ИМТ более 25 кг/м²) по сравнению с контрольной группой женщин с избыточной массой тела/ожирением [42].

Несмотря на то, что в большинстве перечисленных выше исследований трудно выделить СПКЯ в качестве единственного предиктора нарушений углеводного обмена, и по дизайну они относятся к проспективным и не всегда являются контролируруемыми, связь между СПКЯ и нарушением углеводного обмена представляется более или менее очевидной, по крайней мере для женщин с избыточной массой тела и ожирением.

Более того, из этих исследований вытекает тот факт, что женщины, страдающие СПКЯ, рискуют

заболеть СД в более раннем по сравнению с общей популяцией возрасте. Не случайно большинство клинических рекомендаций, в том числе новые международные рекомендации по СПКЯ, включили СПКЯ в качестве важного фактора риска развития СД и рекомендовали активно выявлять СД у женщин с этим синдромом [3, 11–13].

2.2.3 Дислипидемия и артериальная гипертензия

Гиперхолестеринемию и увеличение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у женщин с СПКЯ обнаружили многие исследователи. R. S. Legro и соавторы (2001) обнаружили более высокий уровень холестерина ЛПНП у молодых женщин (средний возраст 25 ± 6 лет) с СПКЯ (независимо от наличия или отсутствия ожирения) по сравнению с контрольной группой [43]. Авторы обратили внимание на более высокий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в группе женщин с ожирением и СПКЯ и сделали предположение о том, что холестерин ЛПВП защищает этих женщин от ССЗ.

S. Tarone и соавторы (2004) в исследовании включили 518 женщин, у которых, по данным опроса, были олигоменорея и/или гирсутизм, и 1036 случайно выбранных женщин без подобных жалоб. Оказалось, что у женщин с гирсутизмом и олигоменореей отмечены более высокие уровни триглицеридов, С-реактивного белка, ИМТ, соотношение «окружность талии / окружность бедер», более низкий уровень холестерина ЛПВП, чем в контрольной группе. Уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и артериального давления статистически не различались у женщин с олигоменореей и гирсутизмом и в контрольной группе [44].

По нашим собственным данным, при сравнении 38 женщин с СПКЯ в возрасте 45–59 лет с группой контроля из 308 сопоставимых по возрасту женщин без СПКЯ была выявлена повышенная распространенность АГ у женщин с СПКЯ, но отсутствовали значимые различия между группами в показателях липидного спектра [45].

D. Sibula и соавторы (2000) не обнаружили существенной разницы в липидном спектре крови между группой женщин с морфологически подтвержденными поликистозными яичниками и контрольной группой [21], АГ преобладала в группе лиц с поликистозными яичниками, однако разница по сравнению с контролем была незначимой. Полученные разными авторами противоречивые данные свидетельствуют, скорее всего, о том, что причиной характерных морфологических изменений в яичниках могли быть другие (не СПКЯ) патологические состояния.

2.2.4 Метаболический синдром

Перечисленные выше факторы сердечно-сосудистого риска являются основными компонентами метаболического синдрома, который определяется как сочетание гипергликемии, центрального ожирения, АГ, снижения уровня ЛПВП и повышения уровня триглицеридов [46]. Инсулинорезистентность является связующим звеном между ними [47].

Метаболический синдром встречается значительно чаще у женщин с СПКЯ по сравнению с женщинами без данного синдрома и аналогичным ИМТ [39]. Однако распространенность и структура метаболического синдрома не для всех фенотипов СПКЯ одинакова. Так, в исследовании E. Vil и соавторов (2016) при выделении фенотипов, согласно Роттердамским критериям, распространенность метаболического синдрома была значительно выше у женщин с классическим фенотипом и при сочетании гиперандрогемии и ановуляции (29,6 и 34,5% соответственно) по сравнению с другими фенотипами (10,0% при сочетании поликистозных яичников с гиперандрогемией и 8,3% при сочетании поликистозных яичников и олиго/ановуляции) [48].

2.2.5 Нарушения сна

В последнее время появляется все больше данных в пользу того, что нарушения сна, включая obstructive апноэ во время сна (ОАС) и дневную сонливость, могут быть добавлены к числу кардиометаболических факторов риска при СПКЯ [49, 50]. Известно, что ОАС вносит вклад в развитие АГ, ИБС и нарушение углеводного обмена [51–53]. В недавнем метаанализе показано, что риск развития ОАС повышен у женщин с СПКЯ [49]. Похоже, что центральное ожирение, гиперандрогемия и инсулинорезистентность могут вносить вклад в развитие ОАС при СПКЯ [49]. Однако данные о положительном влиянии лечения ОАС при СПКЯ на кардиометаболический риск весьма скудные. В одном исследовании был продемонстрирован положительный эффект CPAP-терапии (от англ. Constant Positive Airway Pressure — режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением) у женщин с СПКЯ и ОАС на чувствительность к инсулину, уровень дневного диастолического артериального давления и кардиальный симпатовагальный баланс [54].

Учитывая недостаточное количество данных о влиянии лечения ОАС на кардиометаболический риск, новые международные рекомендации по СПКЯ предлагают активно выявлять ОАС только у женщин с клиническими проявлениями (напри-

мер, дневной сонливостью) с целью устранения симптомов [3].

2.2.6 Другие факторы сердечно-сосудистого риска

Все больше научных данных свидетельствуют о роли неклассических факторов риска ССЗ, связанных с системным воспалительным состоянием, у пациентов с СПКЯ. Например, С-реактивный белок (СРБ) считается сосудистым воспалительным маркером, который прогнозирует развитие ССЗ и СД 2-го типа [55]. В исследованиях сообщалось о более высоких уровнях СРБ у женщин с СПКЯ [56, 57], хотя уровни СРБ в сыворотке крови, по-видимому, в большей степени связаны с ожирением, чем с наличием СПКЯ как такового [58].

Уровни гомоцистеина в плазме признаны в качестве независимого фактора риска ССЗ, и во многих научных работах было продемонстрировано повышение уровня гомоцистеина в плазме у женщин СПКЯ, также независимо от ИМТ [59–61].

В качестве других биохимических воспалительных и тромботических факторов риска ССЗ у женщин с СПКЯ также описан фактор некроза опухоли- α , интерлейкины 6, 18 и 17, фактор VIIc, тканевой активатор плазминогена, фибриноген, фактор фон Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена-1, тромбомодулин, D-димеры, анти-тромбин III, эндотелин-1, асимметричный диметил-аргинин, молекулы межклеточной адгезии-1, молекулы адгезии растворимых сосудистых клеток-1, конечные продукты повышенного уровня гликирования в сыворотке, малоновый диальдегид и оксид азота (NO) [62].

В недавнем крупном ретроспективном когортном исследовании в Великобритании, в котором оценивались признаки неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у 63 120 женщин с СПКЯ и 121 064 женщин контрольной группы с сопоставимым возрастом и ИМТ, выявлено, что у женщин с СПКЯ наблюдается повышенная частота НАЖБП (ОР 2,23, 95% ДИ 2,23, 95% ДИ 1,86–2,66, $p < 0,001$). Заболеваемость НАЖБП возрастала с увеличением уровня андрогенов и снижением уровня ГСПГ [63].

2.2.7 Генетические аномалии при СПКЯ, которые могут влиять на риск сердечно-сосудистых заболеваний

Исследования геномных ассоциаций (GWAS) выявили более 20 локусов восприимчивости к СПКЯ в когортах женщин с СПКЯ китайского [64] и европейского происхождения [64, 65]. В недавних исследованиях получены новые до-

казательства важности нейроэндокринных изменений в патогенезе заболевания, поскольку полиморфизм гена фолликулостимулирующего гормона В (FSHB) был воспроизводимо ассоциирован с СПКЯ, а также тесно связан с уровнями лютеинизирующего гормона у женщин с данным синдромом [64, 65].

Недавно опубликованные генетические исследования также подтверждают роль метаболических факторов в патогенезе СПКЯ [65]. Так, упомянутое выше исследование геномных ассоциаций при СПКЯ обнаружило значительные связи между локусами генетической восприимчивости к ожирению ($p = 2,5 \times 10^{-9}$), резистентностью к инсулину ($p = 6 \times 10^{-4}$), низкими уровнями глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПС) в крови ($p = 5 \times 10^{-4}$), и диагнозом СПКЯ [65]. Генетические локусы, которые влияют на уровни ГСПС, также были ассоциированы с генетической предрасположенностью к СД 2-го типа [66]. Эти результаты дают основание предполагать, что генетические механизмы ожирения и резистентности к инсулину могут быть также задействованы в развитии СПКЯ.

В нескольких небольших исследованиях были описаны генетические аномалии при СПКЯ, которые могут также влиять на риск ССЗ [67]. Например, в исследовании D. Baldani и соавторов (2014) полиморфизм аллели ТАААА гена SHBG (ГСПС), который часто регистрируется при СПКЯ, был взаимосвязан с уровнем СРБ [67]. Следовательно, это может быть одним из механизмов, посредством которых ГСПС влияет на развитие атеросклеротического процесса. Также описана корреляция между полиморфизмом в гене промотера ингибитора активатора плазминогена-1 и метаболическими/провоспалительными факторами при СПКЯ [68].

Тем не менее в относительно крупном исследовании связи СПКЯ с полиморфизмами генов, ассоциированных с СД 2-го типа, ожирением, дислипидемией и ССЗ, ни один из исследуемых локусов не показал связи [69]. Необходимы дальнейшие исследования с увеличением выборки для уточнения возможных связей СПКЯ с генами предрасположенности к ССЗ.

2.3 Синдром поликистозных яичников и маркеры субклинического атеросклероза

Учитывая некоторое несоответствие между очевидным повышением факторов риска ИБС и неоднозначностью данных о «твердых конечных точках», свидетельствующих о повышенной частоте развития ИБС, особое значение приобретают исследования, касающиеся ранних признаков ИБС, так называемого субклинического атеросклероза.

Ретроспективные исследования показывают, что типичные признаки СПКЯ, такие как гирсутизм и поликистозная морфология яичников, чаще связаны с ИБС у женщин, перенесших коронарную ангиографию [23, 70]. У женщин с СПКЯ и без клинических проявлений ИБС наличие субклинического атеросклероза было подтверждено с использованием различных инвазивных и чаще неинвазивных методов, а также структурных маркеров: функции эндотелия, толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонной артерии и показателя кальцификации коронарных артерий. Эндотелиальную дисфункцию, ранний признак атеросклероза, можно оценить с помощью метода, получившего название «кровоток-опосредованное расширение» (FMD — Flow Mediated Dilatation) [71].

В метаанализе, включавшем 21 исследование, 908 женщин с СПКЯ и 566 женщин контрольной группы, этот показатель, измеренный в плечевой артерии, оказался ниже у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой, даже после учета возраста, ИМТ и курения [72].

Было показано, что эндотелиальная дисфункция связана с более высоким уровнем андрогенов и инсулинорезистентности, [73] а также наблюдается в очень раннем возрасте с тенденцией к ухудшению у женщин с СПКЯ, имеющих избыточную массу тела и ожирение [74].

Еще одним параметром оценки субклинического атеросклероза является измерение ТИМ сонной артерии. В систематическом обзоре M. L. Meyer и соавторов (2012) подтверждено, что у женщин с СПКЯ имеет место увеличение ТИМ по сравнению с контрольной группой без СПКЯ [75]. Наконец, показатель кальцификации коронарных артерий является маркером коронарного атеросклероза, который используется для оценки риска инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти [76].

В исследовании R. C. Christian и соавторов (2003) с помощью метода электронно-лучевой компьютерной томографии было показано, что у женщин с СПКЯ также наблюдается более высокая распространенность кальцификации коронарных артерий, чем у женщин без СПКЯ, при этом независимо от возраста и ИМТ [77]. Тем не менее другое исследование не выявило повышения распространенности кальцификации коронарных артерий или бляшек брюшной аорты у женщин с СПКЯ в возрасте 35–49 лет [78]. В рамках субанализа большого популяционного многоцентрового когортного исследования риска развития ИБС у женщин (CARDIA) отмечена повышенная распространенность кальцификации коронарных артерий и увеличение толщины интима-медиа сонной арте-

рии у женщин с гиперандрогемией и олигоменореей в анамнезе. Однако у женщин с изолированной олигоменореей или гиперандрогемией не было повышенного риска [79, 80].

Заключение

Данные проспективных исследований, касающихся конечных точек кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, являются скудными и противоречивыми. Тем не менее, учитывая, что начальные стадии атеросклеротического процесса хорошо документированы у женщин с СПКЯ и потенциально обратимы, а также с учетом многочисленных данных о повышенной распространенности факторов риска ССЗ у женщин с СПКЯ целесообразно применять существующие знания о кардиоваскулярном риске в клинической практике ведения женщин с СПКЯ, особенно в отношении немедикаментозных мероприятий, таких как физические упражнения и здоровый образ жизни. Скрининг факторов риска ССЗ, включая ИМТ, окружность талии, артериальное давление, липидный спектр крови и выявление нарушений углеводного обмена, рекомендован многими международными организациями. Согласно Российским клиническим рекомендациям по СПКЯ, измерение артериального давления, окружности талии и регистрацию ИМТ необходимо проводить при каждом визите. У всех женщин с СПКЯ рекомендуется исследовать липидный профиль и при нормальных показателях повторять исследование каждые 2 года или чаще в случае прибавки массы тела [81].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Bozdag G, Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2841–2855.
2. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487–525.
3. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L et al. International evidence based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2018;89(3):251–268.
4. Godas VT, Dumesic DA. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26(4):893–912.
5. Barbieri RL, Makris A, Randell RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(5):904–910.
6. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D. Polycystic ovary syndrome. Insulin function in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(2):362–378.
7. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 2003;24(3):302–312. doi:10.1210/er.2003-0004
8. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR eds. *Polycystic ovary syndrome.* Boston: Blackwell Scientific. 1992. 377–384 p.
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19–25. PMID:14711538.
10. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of polycystic ovary syndrome: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003;9(6):505–514. PMID:14714587.
11. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565–4592. doi:10.1210/jc.2013-2350
12. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4): P1-P29. doi:10.1530/EJE-14-0253
13. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291–1300. doi:10.4158/EP15748.DSCPT2
14. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2545–2549. doi:10.1210/jc.2004-2279
15. O'Brien RF, Emans SJ. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21(3):119–128
16. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):37. doi:10.1186/s12933-018-0680-5
17. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol.* 1993;39(1):1–16
18. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2013–2017. doi:10.1210/jcem.87.5.8471
19. Wang ET, Cirillo PM, Vittinghoff E, Bibbins-Domingo K, Cohn BA, Cedars MI. Menstrual irregularity and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1): E114-E118. doi:10.1210/jc.2010-1709
20. Ding DC, Tsai IJ, Wang JH, Lin SZ, Sung FC. Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Oncotarget.* 2018;9(9):8756–8764. doi:10.18632/oncotarget.23985
21. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reproduction.* 2000;15(4):785–789.

22. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol.* 2004;56(1):27–39. doi:10.5812/ijem.4020
23. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovary syndrome and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med.* 1997;126(1):32–35.
24. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(7):581–586.
25. Wild SH, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol.* 2000;52(5):595–600.
26. de Groot PCM, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SWM, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reproduction Update.* 2011;17(4):495–500. doi:10.1093/humupd/dmr001
27. Heida KY, Bots ML, de Groot CJM, van Dunne FM, Hammoud NM et al. Cardiovascular risk management after reproductive and pregnancy-related disorders: A Dutch multidisciplinary evidence-based guideline. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(17):1863–1879. doi:10.1177/2047487316659573
28. Gambieri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obesity.* 2002;26(7):883–896. doi:10.1038/sj.ijo.0801994
29. Cattrall FR, Healy DL. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(5):803–812. doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.05.005
30. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(1):173–179. doi:10.1210/jcem-68-1-173
31. Barber TM, Golding SJ, Alvey C, Wass JA, Karpe F, Franks S et al. Global adiposity rather than abnormal region fat distribution characterizes women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):999–1004. doi:10.1210/jc.2007-2117
32. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):162–168. doi:10.1210/jc.2007-1834
33. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774–800. doi:10.1210/edrv.18.6.0318
34. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38(9):1165–1174.
35. Orio Jr F, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanová L, Zullo F 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(8):3696–3701. doi:10.1210/jc.2003-032049
36. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. 2005;90(10):5711–5716. doi:10.1210/jc.2005-0011
37. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ et al. Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1135–1142. doi:10.1210/jc.2007-2429
38. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E628–E637. doi:10.1210/jc.2012-3908
39. Moran L, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):347–363. doi:10.1093/humupd/dmq001
40. Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3848–3857. doi:10.1210/jc.2017-01354
41. Pelanis R, Mellembakken JR, Sundström-Poromaa I, Ravn P, Morin-Papunen L, Tapanainen JS. The prevalence of type 2 diabetes is not increased in normal-weight women with PCOS. *Human reproduction.* 2017;32(11):1–8. doi:10.1093/humrep/dex294
42. Ollila ME, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of type 2 diabetes mellitus—a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2017;32(2):423–431. doi:10.1093/humrep/dew329
43. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dislipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001;111(8):607–613.
44. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2114–2118. doi:10.1210/jc.2003-031720
45. Попова П. В., Баранова Е. В., Гринева Е. Н. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета тип 2 у женщин перименопаузального возраста с синдромом поликистозных яичников в анамнезе. Артериальная гипертензия. 2009;15(2):218–222. [Popova PV, Baranova EV, Grineva EN. Prevalence of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2009;15(2):218–222. In Russian].
46. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–1645.
47. Laakso M & Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nature Rev Endocrinol.* 2014;10:293–302.
48. Bil E, Dilbaz B, Cirik DA, Ozelci R, Ozkaya E, Dilbaz S. Metabolic syndrome and metabolic risk profile according to polycystic ovary syndrome phenotype. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(7):837–843.
49. Helvaci N, Karabulut E, Demir AU, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and review of the literature. *Endocr Connect.* 2017;6(7):437–445. doi:10.1530/EC-17-0129
50. Fernandez RC, Moore VM, Van Ryswyk EM, Varcoe TJ, Rodgers RJ, March WA et al. Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies. *Nat Sci Sleep.* 2018;10:45–64. doi:10.2147/NSS.S127475

51. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J*. 2006;28(3):596–602. doi:10.1183/09031936.06.00107805
52. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378–1384. doi:10.1056/NEJM200005113421901
53. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005;99(5):1998–2007. doi:10.1152/japplphysiol.00695.2005
54. Tasali E, Chapotot F, Leproult R, Whitmore H, Ehrmann DA. Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):365–374. doi:10.1210/jc.2010-1187
55. Pugliese D, Nicoletti G, Andreula C, Ciccone M, Triggiani G. Combined protein C deficiency and protein C activated resistance as a cause of caval, peripheral, and cerebral venous thrombosis — a case report. *Angiology*. 1998;49(5):399–401.
56. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363–369.
57. Oh JY, Lee JA, Lee H, Oh JY, Sung YA, Chung H. Serum C-reactive protein levels in normal-weight polycystic ovary syndrome. *Korean J Intern Med*. 2009;24(4):350–355.
58. Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(4):525–532.
59. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakçi G, Bükülmez O, Akgül E 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(3):511–516.
60. Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod*. 2003;18(4):721–727.
61. Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R, Cormio G, Selvaggi L. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;53(3):157–162.
62. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28–38.
63. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: a longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Medicine*. 2018;15(3):e1002542.
64. Shi Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet*. 2012;44(9):1020–1025. doi:10.1038/ng.2384
65. Day FR, Hinds DA, Tung JY, Stolk L, Styrkarsdottir U, Saxena R et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nat Commun*. 2015;6:8464. doi:10.1038/ncomms9464
66. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1152–1163. doi:10.1056/NEJMoa0804381
67. Baldani D, Skrgatic L, Cerne J, Oguic S, Gersak B, Gersak K. Association between serum levels and pentanucleotide polymorphism in the sex hormone binding globulin gene and cardiovascular risk factors in females with polycystic ovary syndrome. *Mol Med Rep*. 2014;11(5):3941–3947.
68. Sales M, Sóter M, Candido A, Fernandes AP, Oliveira FR, Ferreira AC et al. Correlation between plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G polymorphism and metabolic/proinflammatory factors in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(10):936–939. doi:org/10.3109/09513590.2013.819086
69. Jones MR, Chua AK, Mengesha EA, Taylor KD, Chen YD, Li X et al. Reproductive Medicine Network & Legro RS. Metabolic and cardiovascular genes in polycystic ovary syndrome: a candidate-wide association study (CWAS). *Steroids*. 2012;77(4):317–322. doi:org/10.1016/j.steroids.2011.12.005
70. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril*. 1990;54(2):255–259.
71. Dokras A. Cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Steroids*. 2013;78(8):773–776.
72. Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, Pugh CJ, Aziz N, Green DJ et al. Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of the observational studies. *Clin Endocrinol*. 2013;78(3):438–446.
73. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation*. 2001;103(10):1410–1415.
74. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, Kazakos N, Katsouras CS, Makriganakis A et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5088–5095.
75. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbot EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(2):112–126.
76. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1253–1260.
77. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2562–2568.
78. Talbot EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. 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(11):5454–5461. doi:10.1210/jc.2003-032237
79. Chang AY, Ayers C, Minhajuddin A, Jain T, Nurenberg P, de Lemos JA et al. Polycystic ovarian syndrome and subclinical atherosclerosis among women of reproductive age in the Dallas heart study. *Clin Endocrinol*. 2011;74(1):89–96. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03907.x
80. Calderon-Margalit R, Siscovick D, Merkin SS, Wang E, Daviglus ML, Schreiner PJ et al. Prospective association of polycystic ovary syndrome with coronary artery calcification and carotid-intima-media thickness: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Women's study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(12):2688–2694.
81. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015. 9 с. [Polycystic ovary syndrome in women of reproductive age (modern diagnostic and management approaches. Clinical guidelines (protocol). М., 2015. 9 p. In Russian].

Информация об авторах

Попова Полина Викторовна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией эндокринных заболеваний у беременных Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Горелова Инга Вадимовна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией репродуктивных технологий Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Polina V. Popova, MD, PhD, Head, Research Laboratory of Endocrine Diseases in Pregnancy, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Inga V. Gorelova, MD, PhD, Head, Research Laboratory of Reproductive Technologies, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Institute of Endocrinology, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre.