

# СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ: ІНДИВІДУАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### ВСТУП

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є складним ендокринним станом, що обумовлено його неоднорідністю та не зовсім з'ясованою етіологією [1, 24, 28].

Різноманітна природа СПКЯ була очевидна вже з першого опису синдрому Stein та Leventhal в 1935 р., які у своєму першому звіті охарактеризували 7 жінок з різними клінічними ознаками (ожирінням, гірсутизмом, акне та аменореєю), асоційованими з двобічним збільшенням полікістозних яєчників [40].

У звіті Європейського товариства репродукції й ембріології людини (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) і Американського товариства репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) (Роттердам, 2003) запропоновано діагностувати СПКЯ за наявності двох із трьох наступних критеріїв:

- хронічна ановуляція,
- гіперандрогенемія;
- полікістозні яєчники за даними УЗД [38].

Проте розбіжності з цього питання досі існують: зокрема більшість гінекологів вважають, що полікістоз яєчників при УЗД є важливим критерієм для діагностики СПКЯ, тоді як ендокринологи більш сфокусовані на гірсутизмі й ановуляції.

У 2006 р. Міжнародне товариство з вивчення надлишку андрогенів та СПКЯ (Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society, AERCO) запропонувало компроміс між двома сетами діагностичних критеріїв, підтверджуючи, що СПКЯ є переважно гіперандрогенним розладом, а отже наявність гірсутизму/акне та/або гіперандрогенемії є обов'язковою умовою для діагностики синдрому. Другим критерієм, необхідним для діагностики відповідно до AERCO, може бути або хронічна ановуляція, або морфологія полікістозних яєчників [2, 3].

Важливим є той факт, що СПКЯ часто характеризується наявністю інсулінорезистентності (ІР) та супутньої гіперінсулінемії, більшість пацієнток мають надмірну вагу або ожиріння [30]. Ці фактори можуть відігравати важливу роль у патогенезі надлишку андрогенів та схильності до розвитку толерантності до глюкози і цукрового діабету 2-го типу [37]. Також у жінок із СПКЯ нерідко розвиваються безпліддя, порушення менструального

циклу (МЦ) та метаболічний синдром. Крім вищезазначених проявів, у жінок із СПКЯ та гіперандрогенією (ГА) часто діагностується гіперплазія ендометрія (внаслідок гіперестрогенемії на фоні ановуляторних МЦ і посилення ароматичного шляху метаболізму андрогенів). Гормональний дисбаланс викликає зміни в молочних залозах та психологічні розлади [29, 31, 34].

У 2011 році ESHRE/ASRM визначили різні фенотипи СПКЯ та відділили класичний фенотип, що характеризується ГА і хронічною ановуляцією, від фенотипів, які характеризуються оваріальною дисфункцією і полікістозною морфологією яєчників [20].

На сьогодні з метою покращення діагностики і лікування даного синдрому ідентифіковано чотири різних фенотипи СПКЯ з певними комбінаціями діагностичних критеріїв:

- 1) гіперандрогенізм (клінічний або біохімічний) та хронічна ановуляція (H-CA);
- 2) гіперандрогенізм та полікістоз яєчників за даними УЗД (PCOm), але з овуляторними МЦ (H-PCOm);
- 3) хронічна ановуляція і полікістозні яєчники без гіперандрогенемії (CA-PCOm);
- 4) гіперандрогенемія, хронічна ановуляція та полікістозні яєчники (H-CA-PCOm) [5].

### ЛІКУВАННЯ. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

#### Модифікація способу життя

Модифікація способу життя, в тому числі дієта і фізичні вправи, вважається наріжним каменем лікування жінок із СПКЯ та ожирінням, зокрема, при абдомінальному фенотипі [32].

При СПКЯ має місце хибне коло, коли надлишок андрогенів сприяє відкладенню абдомінального жиру, що в свою чергу посилює ІР та компенсаторний гіперінсулінізм [30]. Терапевтичні підходи, що корегують абдомінальне ожиріння, можуть гальмувати розвиток цього хибного кола, позитивно впливаючи на супутні СПКЯ метаболічні захворювання, надлишок андрогенів і порушення репродуктивної функції [16, 27].

#### Інсулінові сенсibiliзатори

#### та інші антидіабетичні препарати

Оскільки ІР та пов'язана з нею компенсаторна гіперінсулінемія є загальними ознаками фенотипу СПКЯ, при лікуванні даної патології



#### Л.А. ЖАБИЦЬКА

к. мед. н., асистент кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, лікар акушер-гінеколог Перинатального центру м. Києва  
ORCID: 0000-0003-1797-4592

#### Контакти:

Жабіцька Леся Анатоліївна  
НМУ ім. О.О. Богомольця, кафедра акушерства і гінекології №1  
01601, Київ, бул. Т. Шевченка 13  
Тел.: +38 (096) 530 75 94  
email: lesiaofmed@gmail.com

рекомендують застосовувати препарати, що підвищують чутливість до інсуліну [30, 32]:

- **Метформін.** Вважається, що переваги лікування метформіном обумовлені його впливом на кардіометаболічні порушення при СПКЯ. Але метформін має нульовий або незначний вплив на шкірні прояви гіперандрогенемії [24]. Дія метформіну включає покращення чутливості до інсуліну в печінці і периферичних тканинах з місцевим прямим впливом на стероїдогенез яєчників. Крім того, метформін поліпшує атерогенні маркери [6, 15].

- **Тіазолідиндіони (ТЗД)** є ще одним класом інсулін-сенситизуючих препаратів, які вивчаються для використання в жінок із СПКЯ. Показано, що піоглітазон і розиглітазон, два з нині наявних ТЗД, ефективні в поліпшенні деяких метаболічних (ІР), гормональних (ГА), а також репродуктивних параметрів (швидкість овуляції та регулярність менструації) при СПКЯ [4, 24].

В даний час немає достатніх доказів, що ТЗД перевершують ефекти метформіну в корекції метаболічних і репродуктивних порушень при СПКЯ. Необхідно враховувати те, що ТЗД можуть збільшувати масу тіла внаслідок утримання рідини, що є основною проблемою жінок із ожирінням. Тому ТЗД не розглядаються як препарати першого вибору для жінок із СПКЯ, але вони можуть бути альтернативним способом лікування інсулінорезистентних жінок або пацієнток з ожирінням, які не переносять або не реагують на терапію метформіном [33].

Також ТЗД розглядаються для лікування жінок із СПКЯ з тяжким інсулінорезистентним станом, що часто пов'язано з генетичними розладами. Водночас при застосуванні ТЗД є кілька застережень. Зокрема, ТЗД не повинні пропонуватися пацієнткам, котрі мають будь-які ознаки захворювання печінки, або хворим із підвищеним рівнем аланінамінотрансферази. Пацієнткам, які приймають ТЗД, необхідний регулярний контроль ферментів печінки. Крім того, ТЗД не слід призначати жінкам, які планують вагітність, оскільки ці препарати відносяться до категорії С і можуть мати тератогенний ефект. Щодо розиглітазону, то раніше проведені мета-аналізи показали, що він може збільшувати ризик серцевого нападу та інших побічних кардіоваскулярних ефектів порівняно з комбінацією метформіну і сульфонілсечовини [33]. Однак останні рандомізовані контрольовані дослідження спростували це припущення, відтак основні обмеження щодо призначення розиглітазону були скасовані.

- **Аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)** (ексенатид і ліраглутид) є новими терапевтичними засобами для лікування СПКЯ, які діють як міметики інкретину, що мають глюкогенні властивості, подібні до гормону пептиду кишечника ГПП-1, включаючи глюкозозалежне підвищення секреції інсуліну [32]. Останні дослідження показали, що регулярність менструації, а також частота овуляції, гормональні та метаболічні параметри були значно кращими в групі комбінованого лікування (метформін та ексенатид). Інший аналог ГПП-1, ліраглутид, може мати додатковий ефект зниження ваги в жінок із ожирінням та СПКЯ, які втратили 5% маси тіла під час попереднього 6-місячного лікування метформіном [41].

## **Оральні контрацептиви та прогестини**

В лікуванні СПКЯ можуть використовуватися комбіновані оральні контрацептиви (КОК) і прогестини. КОК посідають важливе місце в лікуванні як менструальних розладів, так і симптомів ГА. Прогестини, що зазвичай призначаються циклічно, також мають позитивний вплив на нормалізацію менструальної функції та попереджують негативні наслідки довготривалого впливу естрогенів (гіперплазія ендометрія і рак) [8].

Ефективність КОК обумовлена пригніченням секреції лютеїнізуючого гормону, що призводить до зниження синтезу андрогенів яєчників; естрогеновий компонент здатний підвищити рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, який у свою чергу здатний знижувати рівні вільного тестостерону; прогестин у складі КОК може здійснювати конкурентну взаємодію з 5 $\alpha$ -редуктазою на рівні рецепторів до андрогенів. Крім того, КОК знижують синтез надлишкових андрогенів, можливо, за рахунок пригнічення продукції адренкортикотропного гормону.

Найчастіше призначаються КОК, що містять естрогени в низьких дозах та прогестини з антиандрогенним ефектом, зокрема ципротерону ацетат (ЦПА), дроспіренон і хлормадион. При лікуванні СПКЯ бажано уникати КОК з вищими дозами естрогену або препаратів, що містять похідні 19-норпрогестинів, які є модифікованими андрогенами [10, 22]. Іншою проблемою, порушеною останніми дослідженнями щодо використання КОК, є потенційне підвищення ризику венозної тромбоемболії [10, 11].

## **Антиандрогени**

Антиандрогени слід призначати тільки при одночасному застосуванні контрацептивів, щоб уникнути псевдогермафродитизму плода у випадку незапланованої вагітності. Необхідно принаймні 9–12 місяців, щоб вирішити, чи ефективна антиандрогенна терапія для поліпшення стану при гірсутизмі. До факторів, які необхідно враховувати під час вибору антиандрогенних препаратів, належать тяжкість гірсутизму, вартість і ефективність препарату, побічні ефекти і пов'язані з ними клінічні ознаки/прояви в пацієнтки [12, 35].

- **Спіронолактон** є антагоністом як альдостерону, так і андрогенових рецепторів. Дози від 50 до 200 мг зазвичай ефективні для лікування гірсутизму, в більшості випадків доза становить 100 мг/добу. Спіронолактон є безпечним антиандрогенним препаратом, хоча може викликати кілька побічних ефектів, особливо у вищих дозах (болючість молочних залоз, порушення МЦ, головний біль або поліурія) [35].

- **ЦПА** являє собою стероїдний антиандроген, який найчастіше використовується в Європі. Він також має прогестагенну активність і може комбінуватися з етинілестрадіолом (ЕЕ) для регуляції циклу. Рекомендована доза ЦПА для лікування гірсутизму становить 50 або 100 мг/добу протягом 10 днів/цикл. Проте дослідження, в яких порівнювались різні дози ЦПА, показали, що низькі і високі дози мають схожі ефекти при лікуванні гірсутизму. Найчастіше доза становить 2 мг ЦПА у поєднанні з 35 мг ЕЕ. Використання ЦПА може супроводжуватись наступними побічними ефектами:

печінкова токсичність, головний біль, збільшення ваги, болючість молочних залоз, втрата лібідо, набряки та зміни настрою [7, 12].

- Флутамід є нестероїдним антиандрогеном. В лікуванні гірсутизму його низька доза ( $\leq 250$  мг/добу) так само ефективна, як і вища (500 мг/добу). Прийом високих доз флутаміду (750–1500 мг/добу) мав серйозну печінкову токсичність, однак не було виявлено доказів гепатотоксичності в дівчаток із ГА або в молодих жінок, які отримували низьку дозу флутаміду (62,5–250 мг/добу) до 54 місяців. Таким чином, під час лікування цим препаратом необхідно регулярно контролювати функцію печінки [7, 35].
- Фінастерид фактично є не антиандрогеном, а інгібітором 5 $\alpha$ -редуктази, який інгібує локальне перетворення тестостерону в дигідротестостерон, перш ніж зв'язатися з ядерними андрогеновими рецепторами в тканинах-мішенях. Фінастерид у дозі 5 мг/добу є безпечним препаратом, ефективним для лікування гірсутизму [8].
- Хлормадинон – гестаген із антиандрогенною дією, яка обумовлена конкурентним зв'язуванням із андрогеновими рецепторами. Його приймають перорально в складі фіксованої комбінації з ЕЕ.
- Дроспіренон має антиандрогенні та антимінералокортикоїдні властивості. Незважаючи на те, що в лікуванні гірсутизму він є слабшим за інші антиандрогени, дроспіренон широко застосовується в комбінації з ЕЕ в жінок із СПКЯ. Наявні дослідження свідчать, що 6-місячне лікування КОК із дроспіреноном ефективно в зменшенні гірсутизму в жінок із СПКЯ. Потенційні переваги дроспіренону обумовлені також позитивним впливом на масу тіла жінок із СПКЯ [8, 18].

В цілому антиандрогенні препарати можна застосовувати окремо або в поєднанні з іншим антиандрогеном, сенсibilізатором інсуліну (метформін) або пероральними контрацептивами. Комбіновані методи лікування, як правило, ефективніші за терапію одним препаратом. Зокрема, комбінація антиандрогенів і КОК із метформіном може справити корисніший метаболічний ефект, ніж монотерапія антиандрогеном або КОК [26].

В літературі достатньо даних на підтвердження того, що низькі дози антиандрогенів так само ефективні, як і високі, тому для уникнення побічних ефектів слід використовувати найменшу ефективну дозу антиандрогену.

### ЛІКУВАННЯ, ЗАСНОВАНЕ НА ФЕНОТИПІЧНОМУ ПІДХОДІ

При лікуванні СПКЯ повинен застосовуватися індивідуалізований підхід із урахуванням гетерогенності фенотипів захворювання [25, 28, 39], а також віку пацієнтки.

#### Терапевтичний підхід до метаболічного фенотипу

Ожиріння є основним фактором, що визначає метаболічну гетерогенність пацієнток із СПКЯ [17]. Таким жінкам необхідно рекомендувати зміни способу життя, а саме регулярну фізичну активність, корекцію дієти та припинення куріння. Останнє особливо важливо, оскільки куріння пов'язане з абдомінальним ожирінням і потенціє несприятливі ефекти терапії СПКЯ на згортання крові та функції ендотелію. На жаль, доступні в даний час препарати проти ожиріння рідко корисні в довгостроковій перспективі.

Медикаментозне лікування метаболічних розладів не є специфічним для пацієнток з СПКЯ, хоча застосування сенсibilізаторів інсуліну та статинів може покращити деякі симптоми цього синдрому. Також слід підкреслити відсутність вагомих доказів, які підтверджували б, що наявність метаболічних ускладнень має впливати на вибір лікування СПКЯ. Інсулінові сенсibilізатори поступаються КОК щодо контролю ознак і симптомів СПКЯ. Сучасні КОК третього покоління, що містять антиандрогенні сполуки, не пов'язані зі значним негативним впливом на метаболічний профіль хворих на СПКЯ і навіть можуть позитивно впливати на їхні ліпідні профілі та секрецію адипокіну [17].

#### Терапевтичний підхід при гіперандрогенному фенотипі

Гіперандрогенний фенотип є найпоширенішою формою СПКЯ. При лікуванні гірсутизму можна скористатися перевагами різних стратегій терапії СПКЯ, включаючи зміни способу життя за наявності надлишкової ваги або ожиріння [35], що може бути корисним для зниження високих рівнів андрогенів і, як наслідок, зменшення ступеня тяжкості гірсутизму. В більшості випадків ознаки гірсутизму можуть зменшитися більш ніж на 50%, а рівень тестостерону в крові – досягти нормального діапазону. Проте період терапії має бути досить тривалим, щоб зберегти втрату ваги [35].

Медикаментозне лікування є простішим у жінок, які не планують вагітність. Фармакологічні препарати включають КОК та антиандрогени. Для більшості жінок із ГА та СПКЯ як препарати першого ряду пропонуються КОК, а якщо вони протипоказані – антиандрогени. Протягом багатьох десятиліть ЦПА в поєднанні з ЕЕ використовувався як найпоширеніший засіб для лікування гірсутизму, і його ефективність була доведена багатьма клінічними дослідженнями. Фінастерид є безпечним лікарським засобом, хоча деякі дослідження виявили, що він може бути менш ефективним у порівнянні з іншими антиандрогенами. Дроспіренон може поєднуватися з ЕЕ, але його активність поступається ЦПА [35]. Флутамід має значну клінічну ефективність у лікуванні гірсутизму в довгостроковій перспективі, хоча існують деякі проблеми, обумовлені його потенційною гепатотоксичністю. Важливо зазначити, що антиандрогени зазвичай використовують у поєднанні з КОК, особливо в хворих на тяжкі форми гірсутизму. Виявлено, що комбінація ЦПА (2 мг) + ЕЕ (35 мг) та спіронолактону або фінастериду є ефективнішою, ніж кожен із цих препаратів окремо. Антиандрогени також можуть застосовуватися окремо, коли КОК протипоказані, але такий підхід слід рекомендувати тільки після забезпечення надійної контрацепції. Метформін у лікуванні гірсутизму неефективний [21]. Додатковими методами терапії гірсутизму є косметологічні процедури.

#### Терапевтичний підхід до репродуктивного фенотипу

Ановуляція або рідкісна овуляція є головною причиною порушення репродуктивної функції в жінок із СПКЯ. Повідомляється про аномальну функцію ендометрія, яка зазвичай є вторинною по відношенню до ановуляції (наприклад, гіперплазія ендометрія внаслідок стимуляції естрогенами). Основними терапевтичними проблемами в



жінок із СПКЯ і репродуктивною дисфункцією є лікування безпліддя або регуляція порушень МЦ у жінок, які не планують вагітність [36].

**Дієта та спосіб життя.** Зменшення маси тіла може викликати спонтанну овуляцію в жінок із надмірною вагою або ожирінням при СПКЯ. Таким чином, зміни харчування та способу життя (включаючи збільшення часу щоденних тренувань) повинні бути першою лінією лікування пацієнок із надмірною вагою та ожирінням при СПКЯ. Навіть у жінок, в яких овуляція не відновлюється спонтанно після зниження ваги та модифікації способу життя, відповідь на індукцію овуляції, ймовірно, поліпшиться в результаті застосування цих заходів [36].

**Індукція овуляції.** Метою застосування препаратів індукції овуляції є підвищення рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в сироватці крові для стимулювання розвитку фолікулів у жінок із СПКЯ, які зазвичай мають неоптимальні концентрації ФСГ. Це може бути досягнуто або шляхом підвищення рівня ендогенного ФСГ (при застосуванні антиестрогенів чи інгібіторів ароматази), або шляхом щоденного введення екзогенного ФСГ. Препаратом першого вибору для індукції овуляції в жінок із СПКЯ залишається антагоніст рецептора естрогену, кломіфену цитрат, який зазвичай призводить до овуляції в 75–80% випадків [8, 24].

Як правило, кломіфен призначається 5-денним курсом при початковій дозі 50 мг/добу на початку менструації або прогестаген-індукованої кровотечі. Необхідно проводити УЗД-моніторинг відповіді яєчників в першому циклі лікування з метою редагування дози препарату в разі відсутності відповіді або розвитку занадто великої кількості фолікулів. Якщо овуляція успішно індукована, то зазвичай лікування кломіфеном триває протягом 6 місяців.

Альтернативою кломіфену цитрату або іншим антиестрогенам є інгібітори ароматази. Початкові дослідження повідомили про ефективну індукцію овуляції, але рутинного терапевтичного використання вони не набули через побоювання щодо їхньої безпечності [13].

Лікування хворих із резистентністю до кломіфену є важким, як і лікування жінок, які не завагітніли протягом 6 місяців. Препаратами вибору в пацієнок, які не реагують на кломіфен, є низькі дози ФСГ, з ретельним УЗД-моніторингом відповіді яєчників. Рандомізовані контрольовані дослідження показали, що лапароскопічна діатермія яєчників при індукції овуляції може бути так само ефективною, як і низькі дози ФСГ. Водночас після операції приблизно у 2/3 випадків необхідна допоміжна терапія кломіфеном та/або ФСГ [19].

Повідомлялося, що метформін підвищує ймовірність овуляції в жінок із СПКЯ, коли його призначають окремо або разом з кломіфену цитратом. Деякі дослідники пояснюють позитивний вплив метформіну на овуляцію саме зниженням ваги на фоні терапії.

## ВИСНОВКИ

1. СПКЯ є однією з найчастіших причин ГА, порушення МЦ та кардіометаболічної дисфункції в жінок. Повна клінічна картина включає нерегулярний МЦ, гірсутизм, ожиріння, ІР та ановуляторне безпліддя.

2. З метою покращення діагностики та лікування СПКЯ ідентифіковано чотири різних фенотипи, які включають певні комбінації діагностичних критеріїв:

1) гіперандрогенізм (клінічний або біохімічний) та хронічна ановуляція;

2) гіперандрогенізм та полікістоз яєчників при УЗД, але з овуляторними МЦ;

3) хронічна ановуляція і полікістозні яєчники без гіперандрогенемії;

4) гіперандрогенемія, хронічна ановуляція та полікістозні яєчники.

3. Вибір методу лікування пацієнок із СПКЯ має залежати від фенотипу та індивідуальних потреб жінки.

4. Модифікація способу життя, включаючи дієту і фізичні вправи, вважається нарізним каменем лікування жінок із СПКЯ та ожирінням, зокрема при абдомінальному фенотипі.

5. Медикаментозне лікування при метаболічному фенотипі не є специфічним для пацієнок з СПКЯ, хоча застосування сенсibilізаторів інсуліну і статинів може покращити деякі симптоми захворювання. Немає вагомих доказів на підтвердження того, що наявність метаболічних ускладнень має впливати на вибір лікування СПКЯ. Інсулінові сенсibilізатори поступаються КОК щодо контролю ознак і симптомів СПКЯ. Сучасні КОК третього покоління, що містять антиандрогенні сполуки, не пов'язані зі значним негативним впливом на метаболічний профіль хворих на СПКЯ і навіть можуть позитивно впливати на їхні ліпідні профілі та секрецію адипокіну.

6. При андрогенному фенотипі фармакологічні препарати включають КОК та антиандрогени. Зазвичай їх застосовують у комплексі, особливо в хворих на тяжкі форми гірсутизму. В разі протипоказань до КОК антиандрогени також можуть застосовуватися окремо, але такий підхід слід рекомендувати тільки після забезпечення надійної контрацепції. Метформін у лікуванні гірсутизму неефективний.

7. Основними терапевтичними проблемами для жінок із СПКЯ і репродуктивною дисфункцією є лікування безпліддя або ж регуляція порушень МЦ у жінок, які не планують вагітність.

8. Метою застосування препаратів індукції овуляції є підвищення рівня ФСГ у сироватці крові для стимулювання розвитку фолікулів у жінок із СПКЯ, які зазвичай мають неоптимальні концентрації ФСГ. Це може бути досягнуто або шляхом підвищення рівня ендогенного ФСГ (при використанні антиестрогенів або інгібіторів ароматази), або шляхом щоденного введення екзогенного ФСГ.

9. Антагоніст рецептора естрогену, кломіфену цитрат, залишається препаратом першого вибору для індукції овуляції в жінок із СПКЯ. Альтернативою кломіфену або іншим антиестрогенам є інгібітори ароматази. Препаратами вибору в пацієнок із кломіфен-резистентністю є низькі дози ФСГ, з ретельним УЗД-моніторингом відповіді яєчників. Результати рандомізованих контрольованих досліджень свідчать, що лапароскопічна діатермія яєчників при індукції овуляції може бути так само ефективною, як і низькі дози ФСГ.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The American College of Obstetricians and Gynecologists. "ACOG Practice Bulletin №194: Polycystic Ovary Syndrome." *Obstet Gynecol* 131.6 (2018): 157–71.
2. Azziz, R. Epidemiology, phenotype, and genetics of the polycystic ovary syndrome in adults (2019). Available from: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-phenotype-and-genetics-of-the-polycystic-ovary-syndrome-in-adults], last accessed Aug 17, 2020.
3. Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., et al. "The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report." *Fertil Steril* 91 (2009): 456–88.
4. Baillargeon, J.P., Jakubowicz, D.J., Luorno, M.J., et al. "Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity." *Fertil Steril* 82 (2004): 893.
5. Barbieri, R.L., Ehrmann, D.A. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults (2020). Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults], last accessed Aug 17, 2020.
6. Barbieri, R.L., Ehrmann, D.A. Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome (2018). Available from: [https://www.uptodate.com/contents/metformin-for-treatment-of-the-polycystic-ovary-syndrome], last accessed Aug 17, 2020.
7. Barbieri, R.L., Chang, J. Treatment of hirsutism (2017). Available from: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hirsutism], last accessed Aug 17, 2020.
8. Barbieri, R.L., Ehrmann, D.A. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults (2017). Available from: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults], last accessed Aug 17, 2020.
9. Barrionuevo, P., Nabhan, M., Altayar, O., et al. "Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *J Clin Endocrinol Metab* 103 (2018): 1258.
10. Bartz, A.D., Roe, A., Douglas, P.S. Combined estrogen-progestin contraception: Side effects and health concerns (2019). Available from: [https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns], last accessed Aug 17, 2020.
11. Bird, S.T., Hartzema, A.G., Brophy, J.M., et al. "Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis." *Canadian Medical Association Journal* 185 (2013): 115–20.
12. Bhattacharya, S.M., Jha, A. "Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome." *Fertil Steril* 98 (2012): 1053–9.
13. Casper, R.F., Mitwally, M.F. Ovulation induction with letrozole (2018). Available from: [https://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-letrozole], last accessed Aug 17, 2020.
14. Deswal, R., Nanda, S., Dang, A.S. "Single Nucleotide Polymorphisms in Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review." *Drug Metab Rev* 51.4 (2019): 612–22.
15. Diamanti-Kandaraki, E., Christakou, C.D., Kandaraki, E., Economou, F.N. "Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome." *European Journal of Endocrinology* 162 (2010): 193–212.
16. Domecq, J.P., Prutsky, G., Mullan, R.J., et al. "Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 (2013): 4655–63.
17. Duleba, A.J. "Medical management of metabolic dysfunction in PCOS." *Steroids* 77 (2012): 306–11.
18. Escobar-Morreale, H.F., Carmina, E., Dewailly, D., et al. "Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society." *Human Reproduction Update* 18 (2012): 146–70.
19. Farquhar, C., Lilford, R.J., Marjoribanks, J., Vandekerckhove, P. "Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome." *Cochrane Database Syst Rev* (2007).
20. Fauser, B.C., Tarlatzis, B.C., Rebar, R.W., 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* 97 (2012): 28–38.
21. Gambineri, A., Patton, L., Vaccina, A., et al. "Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12–14 month, placebo-controlled study." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 (2006): 3970–80.
22. Gourdy, P. "Diabetes and oral contraception." *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 27 (2013): 67–76.
23. Jones, M.R., Goodarzi, M.O. "Genetic Determinants of Polycystic Ovary Syndrome: Progress and Future Directions." *Fertil Steril* 106.1 (2016): 25–32.
24. Legro, R.S., Arslanian, S.A., Ehrmann, D.A., et al. "Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 (2013): 4565–92.
25. Lizneva, D., Suturina, L., Walker, W., et al. "Criteria, Prevalence, and Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome." *Fertil Steril* 106.1 (2016): 6–15.
26. Mazza, A., Fruci, B., Guzzi, P.D., et al. "In PCOS patients the addition of low-dose spironolactone induces a more marked reduction of clinical and biochemical hyperandrogenism than metformin alone." *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases* 24 (2014): 132–9.
27. McCartney, C.R., Marshall, J.C. "Clinical practice. Polycystic Ovary Syndrome." *N Engl J Med* 375.1 (2016): 54–64.
28. McLuskie, I., Newth, A. "New Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome." *BMJ* 356 (2017): 6456.
29. Meier, R.K. "Polycystic Ovary Syndrome." *Nurs Clin North Am* 53.3 (2018): 407–20.
30. Moghetti, P. "Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome." *Curr Pharm Des* 22.36 (2016): 5526–34.
31. Nandi, A., Chen, Z., Patel, R., Poretsky, L. "Polycystic Ovary Syndrome." *Endocrinol Metab Clin North Am* 43.1 (2014): 123–47.
32. Neven, A., Laven, J., Teede, H.J., Boyle, J.A. "A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines." *Semin Reprod Med* 36.1 (2018): 5–12.
33. Nissen, S.E., Wolski, K. "Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality." *Archives of Internal Medicine* 170 (2010): 1191–1201.
34. Papalou, O., Victor, V.M., Diamanti-Kandaraki, E. "Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome." *Curr Pharm Des* 22.18 (2016): 2709–22.
35. Pasquali, R., Gambineri, A. "Therapy in endocrine disease: treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome." *European Journal of Endocrinology* 170 (2013): 75–90.
36. Rausch, M.E., Legro, R.S., Barnhart, H.X., et al. "Predictors of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 (2009): 3458–66.
37. Rothenberg, S.S., Beverley, R., Barnard, E., et al. "Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 48 (2018): 103–114.
38. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. "Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)." *Human Reproduction* 19 (2004): 41–7.
39. Tomlinson, J., Pinkney, J., Adams, L., et al. "The Diagnosis and Lived Experience of Polycystic Ovary Syndrome: A Qualitative Study." *J Adv Nurs* 73.10 (2017): 2318–26.
40. Stein, I.F., Leventhal, M.L. "Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 29 (1935): 181.
41. Vilsboll, T., Christensen, M., Junker, A.E., et al. "Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials." *BMJ* 344 (2012): 7771–15.

## СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ: ІНДИВІДУАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ

### Огляд літератури

Л.А. Жабицька, к. мед. н., асистент кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця, лікар акушер-гінеколог Перинатального центру м. Києва

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є однією з найчастіших причин гіперандрогенії, порушення менструального циклу та кардіометаболічної дисфункції в жінок. Повна клінічна картина включає нерегулярний менструальний цикл, гірсутизм, ожиріння, інсулінорезистентність та ановуляторне безпліддя. Ця стаття висвітлює основні дискусійні питання щодо визначення синдрому полікістозних яєчників, підкреслюючи його фенотипічну неоднорідність. Наведені основні діагностичні критерії, які в свою чергу визначають різні фенотипи даного синдрому.

На теперішній час з метою покращення діагностики та лікування СПКЯ ідентифіковано чотири різних фенотипи, які включають певні комбінації діагностичних критеріїв: 1) гіперандрогенізм (клінічний або біохімічний) та хронічна ановуляція; 2) гіперандрогенізм та полікістоз яєчників при УЗД, але з овуляторними циклами; 3) хронічна ановуляція і полікістозні яєчники без гіперандрогенемії; 4) гіперандрогенемія, хронічна ановуляція та полікістозні яєчники.

В статті наведені основні групи препаратів, які слід застосовувати при лікуванні даної патології згідно з останніми міжнародними рекомендаціями, систематичними оглядами та мета-аналізами. Зокрема, зазначені особливості застосування інсулінових сенситізаторів та інших антидіабетичних препаратів, аналогів глюкагоноподібного пептиду-1, оральних контрацептивів і прогестинів, антиандрогенів. Особлива увага приділена вибору лікування залежно від фенотипу та індивідуальних потреб пацієнтки. Окремо висвітлено терапевтичний підхід до метаболічного, гіперандрогенного та репродуктивного фенотипу.

Ановуляція або рідкісна овуляція є головною причиною порушення репродуктивної функції в жінок із СПКЯ. В статті наведені основні методи і препарати, які слід застосовувати в жінок із метою індукції овуляції, в тому числі розглянуто особливості індукції овуляції в жінок із резистентністю до кломіфену. Наріжним каменем лікування жінок із СПКЯ та ожирінням, зокрема при абдомінальному фенотипі, є модифікація способу життя, в тому числі дієта і фізичні вправи. Наведені в статті клінічні рекомендації засновані на принципах доказової медицини.

**Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників, гіперандрогенія, ановуляція, ожиріння, лікування, антиандрогени.

## СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

### Обзор литературы

Л.А. Жабицкая, к. мед. н., асистент кафедры акушерства и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца, врач акушер-гинеколог Перинатального центра г. Киева

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одной из наиболее частых причин гиперандрогении, нарушения менструального цикла и кардиометаболической дисфункции у женщин. Полная клиническая картина включает нерегулярный менструальный цикл, гирсутизм, ожирение, инсулинорезистентность и ановуляторное бесплодие. Эта статья освещает основные дискуссионные вопросы определения СПКЯ, подчеркивая его фенотипическую неоднородность. Приведены основные диагностические критерии, которые в свою очередь определяют различные фенотипы данного синдрома.

В настоящее время с целью улучшения диагностики и лечения СПКЯ идентифицированы четыре различных фенотипа, которые включают определенные комбинации диагностических критериев: 1) гиперандрогенизм (клинический или биохимический) и хроническая ановуляция; 2) гиперандрогенизм и поликистоз яичников при УЗИ, но с овуляторными циклами; 3) хроническая ановуляция и поликистозные яичники без гиперандрогенемии; 4) гиперандрогенемия, хроническая ановуляция и поликистозные яичники.

В статье приведены основные группы препаратов, которые следует применять при лечении данной патологии согласно последним международным рекомендациям, систематическим обзорам и мета-анализам. В частности, указаны особенности применения инсулиновых сенситизаторов и других антидиабетических препаратов, аналогов глюкагоноподобного пептида-1, оральных контрацептивов и прогестинов, антиандрогенов. Особое внимание уделено выбору лечения в зависимости от фенотипа и индивидуальных потребностей пациентки. Отдельно освещен терапевтический подход при метаболическом, гиперандрогенном и репродуктивном фенотипе.

Ановуляция или редкая овуляция является главной причиной нарушения репродуктивной функции у женщин с СПКЯ. В статье приведены основные методы и препараты, которые следует применять с целью индукции овуляции, в том числе рассмотрены особенности индукции овуляции у женщин с резистентностью к кломифену. Краеугольным камнем лечения женщин с СПКЯ и ожирением, в частности при абдомінальному фенотипу, является модификация образа жизни, в том числе диета и физические упражнения. Приведенные в статье клинические рекомендации основаны на принципах доказательной медицины.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, ановуляция, ожирение, лечение, антиандрогены.

## POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: INDIVIDUALIZED APPROACH TO TREATMENT

### Literature review

L.A. Zhabitska, PhD, assistant, Obstetrics and Gynecology Department №1, Bogomolet's National Medical University, obstetrician gynecologist, Kyiv City Perinatal Center

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common causes of hyperandrogenism, menstrual irregularity and cardiometabolic dysfunction in women. The complete clinical picture includes irregular menstrual cycle, hirsutism, obesity, insulin resistance and anovulatory infertility. This article highlights the main issues for the PCOS definition, emphasizing its phenotypic heterogeneity. The main diagnostic criteria are given, which in turn determine the different phenotypes of this syndrome.

To date, in order to improve the diagnosis and treatment of this syndrome, four different phenotypes have been identified, which include certain combinations of diagnostic criteria: 1) hyperandrogenism (clinical or biochemical) and chronic anovulation; 2) hyperandrogenism and polycystic ovaries on ultrasound, but with ovulatory cycles; 3) chronic anovulation and polycystic ovaries without hyperandrogenemia; 4) hyperandrogenemia, chronic anovulation and polycystic ovaries.

This article presents the main groups of drugs that should be used in treatment of this pathology, according to the latest international guidelines, systematic reviews and meta-analyses. In particular, indicated application features of insulin sensitizers and other antidiabetic drugs, glucagon-like peptide-1 analogues, oral contraceptives and progestins, antiandrogens. Particular attention is paid to the treatment choice depending on the phenotype and individual needs of patient. Therapeutic approach to the metabolic, hyperandrogenic and reproductive phenotype is covered separately.

Anovulation or infrequent ovulation is a major cause of reproductive dysfunction in women with PCOS. The article lists the main methods and drugs that should be used to induce ovulation. In particular, the features of ovulation induction in women with clomiphene-resistance are considered. The cornerstone of treatment of women with PCOS and obesity with abdominal phenotype is a lifestyle modification, including diet and exercises. The clinical recommendations given in the article are based on the principles of evidence-based medicine.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, anovulation, obesity, treatment, antiandrogens.