

Кардіоваскулярні захворювання та особливості формування факторів серцево-судинного ризику у жінок із синдромом полікістозу яєчників

А.Г. Корнацька¹, О.І. Мітченко², О.В. Сопко²

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

²ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають перше місце за поширеністю і є основною причиною смертності населення розвинутих країн світу. З кінця 60-х років ХХ ст. смертність від ССЗ в Україні неухильно збільшується: за останні десять років вона зросла майже на 40% і становить 72% у структурі загальної смертності жінок, у той час як серед чоловіків цей показник дорівнює 54%. У 2008 році смертність від серцево-судинних захворювань в Україні склала 999,9 серед чоловіків, а серед жінок була навіть вищою і становила 1063,9 на 100 тис. населення [5].

За кілька останніх десятиліть ХХ ст., базуючись на даних доказової медицини, були розроблені чіткі критерії діагностики, профілактики та лікування кардіоваскулярної патології. Однак тривалий час у рандомізованих дослідженнях до жінок приділяли недостатню увагу, і тільки в останні роки все більша кількість жінок була залучена у великі дослідження, адже ССЗ посідають перше місце серед причин жіночої смерті [31, 33]. Дані досліджень стали базою для створення нових рекомендацій Американської асоціації серця (2011 р.) щодо запобігання ССЗ з урахуванням особливостей їх розвитку у жінок. У 2005 р. Європейське товариство кардіологів (ЄТК) запропонувало нову ініціативу – програму «Жінки в серці» (Women at Heart), яка повинна привернути увагу до зростання ССЗ у жінок і сприяти поліпшенню їх виявлення та лікування. Проте у всіх сучасних рекомендаціях основну увагу приділяють жінкам у постменопаузі, адже ризик розвитку кардіоваскулярної патології у жінок репродуктивного віку вважається невисоким, хоча дане твердження справедливе лише за відсутності порушень ендокринної функції статеві системи. Певні захворювання, зокрема синдром полікістозу яєчників (СПКЯ), можуть бути причиною розвитку кардіоваскулярної патології навіть у молодих жінок репродуктивного віку [1].

СПКЯ має велике соціальне та клінічне значення через його велику поширеність серед жінок фертильного віку та є однією з найбільш частих ендокринопатій, яку діагностують у 5–10% жінок у загальній популяції, а серед пацієнток репродуктивного віку майже кожна п'ята страждає на дану патологію. Переважно за даною категорією пацієнток спостерігають лікарі акушери-гінекологи, проте СПКЯ не лише займає провідну позицію серед причин жіночого безпліддя, а і нерідко асоціюється з ожирінням, артеріальною гіпертензією (АГ), гіперглікемією, дисліпідемією та іншими проявами метаболічного синдрому (МС), що маніфестують в молодому віці [47].

Інсулінорезистентність як ключова ланка патогенезу при СПКЯ

Історії вивчення СПКЯ, або склерокістозних яєчників, понад 100 років. Однак незважаючи на величезну кількість досліджень, присвячених цій проблемі, етіологія і патогенез СПКЯ до сьогодні до кінця не вивчені.

Серед численних біохімічних маніфестацій СПКЯ найбільш частою є яєчничкова гіперандрогенія, визначення

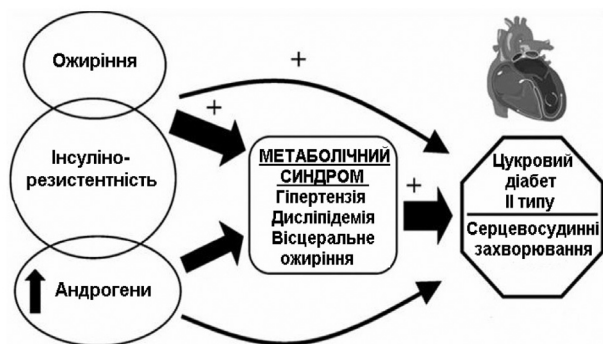
причин якої є центральною ланкою в розумінні патогенезу синдрому і його наслідків. Раніше провідною теорією патогенезу СПКЯ вважали «центральну» теорію, згідно з якою СПКЯ зумовлений порушенням цирхорального ритму секреції люліберину, що призводить до гіперсекреції лютеїнізуючого гормону (ЛГ).

З початку 80-х років ХХ ст. був запропонований принципово новий підхід у поясненні патогенезу СПКЯ з позицій провідної ролі інсулінорезистентності (ІР), що призводить до компенсаторної гіперінсулінемії (ГІ) [10].

ІР є важливою рисою СПКЯ, що спостерігається майже у 80% таких пацієнток [25, 37]. Зниження чутливості периферійних тканин до інсуліну виявляють при СПКЯ в 2–3 рази частіше, ніж у загальній популяції. Механізми розвитку ІР при СПКЯ є багатофакторними. На клітинному рецепторному і пострецепторному рівнях при СПКЯ має місце порушення трансдукції сигналу інсуліну в клітину [22, 24]. СПКЯ часто виявляють у членів однієї сім'ї, що дозволяє припустити участь спадкових факторів в етіології синдрому, а також значну генетичну детермінованість ІР у жінок з СПКЯ. У таких пацієнток існує ген або комбінація генів, які роблять їх яєчники більш чутливими до інсуліну [6]. Особливо перспективними у цьому плані вбачають молекулярно-генетичні маркери, насамперед, функціональний поліморфізм таких генів, як FSHR (ген рецептора до ФСГ) та AR (ген рецептора до андрогенів), ESR1 і ESR2 (гени α - і β -рецепторів до естрогенів), CYP19 (ген ароматази), CYP11A, CYP21 [2].

Незважаючи на те що основні тканини-мішені (м'язова і жирова) проявляють резистентність до дії інсуліну, яєчники у пацієнток з СПКЯ чутливі або гіперчутливі до інсуліну [41]. Активізація інсулінових рецепторів у тканині яєчників може безпосередньо стимулювати секрецію андрогенів їх строю, що стало підставою для визначення ролі ІР в патогенезі СПКЯ. Вважається, що інсулін збільшує продукцію андрогенів в яєчниках шляхом стимуляції ферментів стероїдогенезу (17 α -гідроксилази, 17, 20-ЛіАЗ (CYP17) і 3 β -гідроксистероїд дегідрогенази (3 β -HSD), P450 scc і StAR протеїну) та посилює активність цитохром P450c17 [22, 25].

Оскільки дія інсуліну також реалізується через рецептори інсуліноподібного фактора росту-1 (ІПФР-1). Інсулін і ІПФР-1 підвищують кількість рецепторів ЛГ, а відтак стимулюють його викид, сприяючи посиленню ЛГ-залежного синтезу андрогенів в тека-клітинах і строї яєчників. При цьому рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) за рахунок блокувального впливу інгібіну є відносно низьким [10]. Під дією ЛГ відбувається стимуляція і гіперплазія клітин теки і строї яєчників, в яких синтезуються яєчничкові андрогени, що супроводжується збільшенням їхньої продукції. Під дією андрогенів відбувається процес склерозування, тобто ущільнення капсули яєчників. У результаті дефіциту ФСГ, необхідного для синтезу ензимів, що ароматизують андрогени в естрогени в клітинах гранульози яєчників, відбувається накопичення андрогенів і дефіцит ес-



Ожиріння у хворих із СПКЯ

Інсулінорезистентність як ключовий механізм розвитку кардіоваскулярної патології у жінок із СПКЯ (A. Chang та співавт. *Semin Reprod Med*, 2009)

традіолу. За механізмом негативного зворотного зв'язку дефіцит естрогенів також збільшує продукцію гонадоліберину і синтез ЛГ [28]. Дефіцит ФСГ, а відтак прогестерону, та гіперандрогенія сповільнюють ріст і дозрівання фолікулів, призводячи до їхньої кістозної атрезії та порушення овуляції, а кістозно-атретичні фолікули в свою чергу самі є джерелом підвищеної секреції андрогенів.

Окрім того, ГІ та зниження рівня естрадіолу, призводять до зменшення синтезу секс-стероїдів'язувального глобуліну (ССЗГ) печінкою. Зниження в крові ССЗГ призводить до зростання вільної фракції андрогенів (тестостерону, андростендіону), що ще більше погіршує гіперандрогенію, яка призводить до зниження рівня ССЗГ.

У пацієток з СПКЯ на фоні ІР та гіперандрогенії спостерігається раннє виникнення та поєднання факторів ризику ССЗ (малюнок).

Одним з найпоширеніших факторів ризику серед жінок з СПКЯ є ожиріння [25]. Отримані статистичні показники останніх років дали підставу розглядати ожиріння як епідемію. Так, в США ожиріння відзначається у 19,8%, а надмірна маса тіла у 35,1% населення. Дані про частоту поширення ожиріння на пострадянському просторі обмежені. В Україні ожиріння II–III ступеня спостерігається приблизно у 20,4% жінок та, враховуючи особливості сучасного ритму життя, постійно зростає [4]. При ожирінні розвиваються різноманітні ускладнення, які пов'язані з ураженням практично всіх систем та органів: серцево-судинної, нервової, ендокринної та багатьох інших [3].

Стандартом для визначення ожиріння вважають такий показник, як індекс маси тіла (ІМТ), який розраховується за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 \text{ (м)}$. На підставі цього показника робочою групою експертів ВООЗ у 1997 р. в Женеві була розроблена класифікація надмірної маси тіла та ожиріння у дорослих. Оптимальним слід вважати значення ІМТ у межах 18,5–24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, надмірна маса тіла – 25–29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; ожиріння I ступеня – 30–34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; ожиріння II ступеня – 35–39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; ожиріння III ступеня – $\geq 40 \text{ кг}/\text{м}^2$. У ході епідеміологічних спостережень були отримані дані про те, що не тільки наявність ожиріння, але і тип розподілу жиру в організмі, впливають на ускладнення, зумовлені надмірною масою тіла.

Ще в 1947 р. французький лікар L. Vague виділив два типи ожиріння: гіноїдний і андройдний [48]. Гіноїдний тип ожиріння характеризується відносно рівномірним розподілом жиру в підшкірній жировій клітковині з переважанням в області сідниць і стегон. Андройдний, або абдомінальний, тип ожиріння характеризується нерівномірним розподілом жиру з переважним накопиченням в області верх-

ньої половини тулуба, на животі, збільшенням вісцерального жиру. Ожиріння вважають абдомінальним, якщо в жінок окружність талії складає більше 80 см, а величина співвідношення об'єму талії до об'єму стегон $> 0,85$ [7, 9]. Вісцеральний жир є активною гормонопродукувальною тканиною. Вісцеральне ожиріння є несприятливим типом ожиріння, при якому виникає ІР та ГІ.

Згідно з даними, отриманими у Фремінгемському дослідженні існує зв'язок між ожирінням і розвитком серцево-судинних ускладнень. При спостереженні протягом 26 років 5209 чоловіків і жінок без ССЗ на момент включення було показано, що ожиріння є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, особливо у жінок [27]. Результати численних когортних досліджень свідчать, що ожиріння виступає предиктором як загальної, так і серцево-судинної смерті (ССС) у жінок [37]. Проте більш високі кореляції з кардіальними факторами виявлені саме для абдомінального типу ожиріння, ніж просто для перевіщення нормальних показників ІМТ. Літературні дані свідчать, що саме абдомінальне ожиріння достовірно корелює з ризиком розвитку ССС навіть у жінок з нормальною масою тіла [43, 13]. Більшість дослідників виявили більш високу поширеність АГ у хворих з вісцеральним типом ожиріння, ніж очікувалося на підставі лише підвищення ІМТ [19, 30].

Отже в загальній популяції ожиріння, особливо вісцеральне, проявляється несприятливим профілем, і хоча ожиріння є незалежним фактором ризику розвитку ССЗ, існує тісний зв'язок між ожирінням і дисліпідемією, АГ, порушеною толерантністю до глюкози.

Існують дані про важливу роль ожиріння у патогенезі ІР при СПКЯ. За даними авторів від 30% до 75% жінок із СПКЯ мають підвищений індекс маси тіла [37, 19]. Однак ГІ відзначають і у жінок із СПКЯ без ожиріння, тому, надмірна маса тіла може бути лише фактором, що посилює її вираженість. Для хворих із СПКЯ характерним є андройдне ожиріння. Розвиток вісцерального ожиріння у пацієток із СПКЯ відбувається на тлі порушення нейроендокринного контролю центрів у гіпоталамусі, які відповідають за «харчову поведінку», а високий рівень андрогенів призводить до підвищення позагонадального синтезу естрогенів в жировій тканині, що також сприяє проліферації адипоцитів і ожирінню. Відомо, що при ожирінні в адипоцитах теж відбувається ароматизація циркулюючих в крові андрогенів в естрогени за допомогою аналогічних яєчниковим ферментативним системам – ароматаз. Синтез естрогенів у жировій тканині носить назву екстрагонадного. Жирова тканина виробляє додаткові естрогени, що в свою чергу спричинює недостатнє вироблення ФСГ гіпофізом, замикаючи хибне коло і поглиблюючи репродуктивну дисфункцію та метаболічні порушення у пацієток з СПКЯ [10].

На думку Dunaif і співавторів, у жінок із СПКЯ ІР більш виражена, ніж у жінок без СПКЯ відповідного віку, маси тіла і розподілу підшкірної жирової клітковини [24]. Збільшення абдомінального ожиріння корелює з частотою порушення менструального циклу і фертильності, разом із тим і з більшою ІР і метаболічними порушеннями у пацієток з полікістозом яєчників.

Артеріальна гіпертензія у хворих із СПКЯ

При СПКЯ з ІР та ГІ також пов'язаний розвиток АГ. Інсулін сприяє зменшенню виділення натрію нирками шляхом прямого впливу на систему каналців з активацією реабсорбції натрію [26]. Цей ефект інсуліну не залежить від величини клубочкової фільтрації, ниркового кровотоку і вегетативної регуляції. Наступним чинником, що сприяє підвищенню артеріального тиску при ІР, є активація симпатичної частини вегетативної нервової системи [42]. Встановлено її

залежність від рівня інсуліну в плазмі крові. При цьому спостерігається підвищення норадреналіну без зміни вмісту адреналіну. Під дією ПІ підвищується активність ренін-ангіотензинової системи, що проявляється збільшенням вмісту ангіотензину ІІ, зміною щільності рецепторів до ангіотензину ІІ першого типу (зі збільшенням у міокарді шлуночків і зниженням – в аорті), підвищенням артеріального тиску, гіпертрофією міокарда лівого шлуночка [29]. Важливу роль відіграє також порушення чутливості до інсуліну самої стінки судин, внаслідок чого зменшується вазодилаторний вплив інсуліну [49].

При СПКЯ АГ розвивається раніше, ніж в загальній популяції. Так, результати дослідження, проведеного серед молодих жінок (середній вік 30,7 року) в Чехії, виявили що АГ склала 22,0% проти 2,1% у групі контролю і супроводжувалась достовірно вищими цифрами систолічного та діастолічного артеріального тиску за результатами офісного вимірювання [50]. За даними S. Wild та співавторів, у жінок із СПКЯ частота АГ була в 3 рази вищою в 5-й декаді життя, ніж у групі контролю [53]. За даними J. Holte та співавторів при проведенні добового моніторингу артеріального тиску жінки з СПКЯ мали вищі показники денного систолічного артеріального тиску, навіть після поправки на ІМТ, чутливість до інсуліну та розподіл жирової тканини, у порівнянні з групою контролю [16].

Цукровий діабет у хворих із СПКЯ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є одним з головних незалежних факторів ризику серцево-судинної патології, яка часто визначає прогноз, в тому числі для життя хворих. Кардіологи визнають ЦД 2-го типу еквівалентом ішемічної хвороби серця (ІХС). Міжнародна асоціація діабету визначає СПКЯ важливим немодифікованим фактором ризику розвитку порушеної толерантності до глюкози (ПТГ) та ЦД 2-го типу. Такі зміни при СПКЯ пов'язані з периферійною ІР, гіперсекрецією інсуліну, підвищеною функцією β -клітин підшлункової залози та їх поступовим виснаженням. Гіперандрогенія та зниження рівня ССЗГ, характерні для синдрому, також є факторами ризику розвитку ЦД. У родичів, хворих СПКЯ, також виявлено більш високий ризик розвитку ЦД, який був більш виражений у пацієнток по материнській лінії [39]. Зміни при СПКЯ поглиблюються з віком, при ожирінні, особливо при висцеральному [35].

У 30–40% жінок з СПКЯ є ПТГ [25], ризик розвитку ЦД 2-го типу збільшується при синдромі приблизно в 2–4 рази [40]. До 40 років майже 40% жінок із СПКЯ вже мають ПТГ або ЦД 2-го типу. У США серед пацієнток із СПКЯ молодого віку ЦД зустрічається в 10 разів частіше, ніж у здорових жінок [41]. Важливе значення в потенціалі порушення вуглеводного обміну має ожиріння. ПТГ, ЦД 2-го типу розвиваються у віці 30 років у 30–50% осіб з ожирінням і СПКЯ [32]. Проте навіть у пацієнток з нормальною масою тіла відзначали підвищену резистентність до інсуліну, що потенційно збільшує ризик розвитку порушення глікемії [24]. L.J. Moran і співавтори [40] при проведенні мета-аналізу літератури відзначили при СПКЯ високий ризик розвитку ЦД як у жінок з підвищеною масою тіла, так і у жінок з нормальною масою тіла.

Частота виявлення порушення толерантності до глюкози корелювала з віком, ступенем ожиріння і наявністю спадкової схильності в анамнезі [12]. Важливе значення має також і те, що порушення толерантності до глюкози при СПКЯ більш швидко переходить в маніфестацію ЦД. Скринінг на ПТГ або наявність ЦД повинні проходити всі пацієнтки з СПКЯ. Визначення толерантності до глюкози є важливим тестом, що виявляє ранні метаболічні порушення при СПКЯ.

Дисліпідемія та СПКЯ

Експериментальні, епідеміологічні і клінічні дослідження, які виконані за останні 50 років, виявили тісний зв'язок між порушенням ліпідного спектра (дисліпідеміями) і розвитком атеросклерозу. У даний час встановлено прямий кореляційний зв'язок між захворюваністю і смертністю від ІХС, з одного боку, і рівнем холестерину в крові, з іншого, а гіперхолестеринемія, поряд з палінням, ожирінням, АГ, ЦД і віком визначена одним із головних предикторів розвитку атеросклерозу і його ускладнень [9].

Дисліпідемія є характерною для пацієнток із СПКЯ у порівнянні з контрольними групами жінок, співставними за ІМТ [46]. Дисліпідемія при синдромі розвивається незалежно від ІМТ, однак поглиблюється при ожиріння та прогресуванні ІР, так само як це відбувається і при ЦД. Причини дисліпідемії при СПКЯ є багатофакторними. Ключову роль безперечно відіграє ІР, що стимулює ліполіз і порушення експресії ліпопротеїнази і печінкової ліпази [52, 51].

Існують суперечливі дані щодо особливостей дисліпідемій у пацієнток з СПКЯ, що пов'язано з різними діагностичними критеріями синдрому, етнічними, екологічними особливостями, палінням, вживанням алкоголю, різним ступенем фізичної активності в досліджуваних групах пацієнток з полікістозом яєчників. У дослідженні за участю 153 пацієнток з СПКЯ та підвищеним ІМТ $> 27 \text{ кг/м}^2$ та 42 – без ожиріння з СПКЯ (середній вік 28 років) було продемонстровано, що жінки з полікістозом яєчників мали підвищений рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) порівняно з групою контролю, незалежно від ожиріння [46]. Результати інших досліджень свідчать про зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [52] та зростання тригліцеридів (ТГ) у жінок із СПКЯ як з ожирінням, так і без нього, що є очікуваним результатом на тлі ІР.

Для СПКЯ характерна висока частота виявлення МС – кластера чотирьох основних кардіометаболічних факторів ризику, що модифікуються (ожиріння, дисліпідемія, АГ, ПТГ або ЦД), і хоча кожен компонент МС є важливим у прогнозі хворих, проте їх поєднання призводить до значущого прогресування розвитку атеросклерозу та ЦД 2-го типу, що невідривно пов'язано з підвищенням смертності в популяції. За даними багатьох досліджень у пацієнтів з МС смертність від різних причин у 4 рази вища, ніж у контрольних групах, а від серцево-судинної патології – більше ніж в 5 разів. Поширеність МС, за різними даними, коливається від 10% до 24%, що пов'язано з можливістю верифікації його за різними критеріями. У 2009 році було видано Консенсус Міжнародної федерації діабету, Національного інституту серця, легень і крові США, Американської асоціації серця, Всесвітньої федерації серця, Міжнародного товариства з атеросклерозу та Міжнародної асоціації з вивчення ожиріння. Згідно з консенсусом про МС йдеться за наявності 3 з 5 факторів: ожиріння центрального типу, визначеного за окружністю талії (в см) з урахуванням специфіки для різних етнічних груп (Європейці $> 80 \text{ см}$ у жінок); підвищеного рівня ТГ $> 1,7 \text{ ммоль/л}$, зниженого рівня ХС ЛПВЩ $< 1,29 \text{ ммоль/л}$ у жінок, або проведення специфічної терапії з приводу дисліпідемії; АГ (рівень систолічного артеріального тиску $> 130 \text{ мм рт.ст.}$ або рівень діастолічного артеріального тиску $> 85 \text{ мм рт.ст.}$), або гіпотензивної терапії з приводу раніше діагностованої АГ; підвищеного рівня глюкози в плазмі крові натще $> 5,6 \text{ ммоль/л}$ (100 мг/дл), або раніше діагностованого ЦД 2-го типу [48].

Як відомо, ключовим моментом у формуванні МС також є ІР, тому поширеність МС в 2–3 рази вища навіть серед молодих жінок з СПКЯ порівняно з пацієнтками такого самого віку без полікістозу яєчників [41]. Згідно з даними

A. Ehrmann, частота МС у жінок з СПКЯ у віці 18–41 років складає 33,4%, а поширеність окремих компонентів МС є ще вищою. У 2003 році American Association of Clinical Endocrinologists СПКЯ був виділений у якості окремого додаткового предиктора МС.

У дослідженні, проведеному A. Dokras і співавторами, молоді жінки з полікістозом яєчників (вік < 30 років) також мали значно вищу поширеність МС, а саме – 24%, на противагу контрольній групі жінок, співставних за віком без СПКЯ, де частота МС склала 0%. Дана залежність підтверджена результатами дослідження NHANES, де частота МС серед пацієнток без СПКЯ була 6,7% [23].

Чи доцільно вивчення серцево-судинного ризику при СПКЯ?

Отже поширеність МС та окремих його компонентів є значно вищою у пацієнток із СПКЯ порівняно з загальною популяцією, а враховуючи той факт, що відповідно до Консенсусу діагностики МС 2009 року абдомінальне ожиріння не є обов'язковим критерієм для визначення синдрому, частота його виявлення при СПКЯ стане ще більшою. Проте незважаючи на велику кількість даних щодо наявності множинних факторів серцево-судинного ризику у жінок із СПКЯ починаючи з молодого віку, перед лікарями досі постає питання чи призводять вони до збільшення частоти серцево-судинних подій та смерті у цих пацієнток.

Труднощі у вивченні серцево-судинних подій у жінок з СПКЯ пов'язані з відносно низькою їх поширеністю у жінок в пременопаузі та з відсутністю узгоджених критеріїв діагностики СПКЯ. Лише в 2003 році в Роттердамі міжнародні експерти з СПКЯ дійшли консенсусу щодо діагностичних критеріїв синдрому, які зараз є найбільш прийнятими.

E. Dahlgren та співавтори розрахували за допомогою моделі аналізу ризиків, що у пацієнток із СПКЯ ризик розвитку інфаркту міокарда в 4–7 разів вищий у порівнянні з контрольною групою [20], що змусило звернути особливу увагу на цей контингент пацієнток.

Три дослідження жінок у постменопаузі, що проходили коронарну ангіографію, виявили підвищений ризик розвитку коронарної оклюзії або серцево-судинних подій у пацієнток з надлишком андрогенів та/або нерегулярним менструальним циклом чи полікістозом яєчників за даними УЗД органів малого таза [44, 34].

У дослідженні коронарної кальцифікації, проведеному клінікою Мейо за допомогою електронно-променевої комп'ютерної томографії, під керівництвом R. Christian та співавторів, що включало 36 пацієнток із СПКЯ без ЦД у віці 30–45 років, виявлено зростання рівня кальцифікації коронарних артерій в 3 рази порівняно з групою контролю без ожиріння, в той час у порівнянні з жінками без СПКЯ з ожирінням спостерігалось 2-кратне збільшення рівня коронарної кальцифікації [18].

У дослідженні за участі 143 жінок, які перенесли катетеризацію серця, у віці 60 років і молодше, СПКЯ було виявлено у 42% жінок за даними УЗД органів малого таза. У пацієнток із СПКЯ набагато частіше виявляли стенози коронарних артерій > 50% та були більш виражені клінічні ознаки ІХС, ніж у пацієнток без синдрому [14].

У дослідженні WISE атеросклеротичне ураження коронарних судин, виявлене за допомогою ангіографії, спостерігалось у 32% жінок із СПКЯ, проти 25% жінок без того, при цьому середній вік жінок першої групи був на 5 років менший, ніж другої. У цьому самому дослідженні ССС або гострий коронарний синдром протягом 1 року спостерігались в 3,3 рази частіше в групі жінок із СПКЯ.

У проспективному дослідженні Nurses 'Health Study, що включало більше 101,000 жінок, менструальні порушення

асоціювалися зі збільшенням в 2–2,5 рази ризику розвитку ЦД 2-го типу [45], та з підвищеним ризиком смерті внаслідок фатальних коронарних подій. У проспективному дослідженні Nurses 'Health Study, в яке увійшли 82 439 медичних сестер, спостереження за якими тривало 14 років, олігоменорея була пов'язана з 50% збільшенням випадків фатального і нефатального гострого коронарного синдрому. Це дослідження продемонструвало, що олігоменорея є додатковим сурогатним маркером потенціального розвитку ССЗ [36].

У ретроспективному дослідженні Wild та співавторів 319 жінок із СПКЯ спостерігалось зростання частоти ЦД 2-го типу та нефатальних серцево-судинних подій в 2,5 рази порівняно з загальною популяцією [47].

P. de Groot та співавтори провели мета-аналіз п'яти контрольованих обсерваційних досліджень, результати яких були опубліковані в період між 2000 і 2008 роками. Цей мета-аналіз продемонстрував 2-кратне підвищення ризику розвитку ІХС у хворих із СПКЯ у порівнянні з жінками без даної патології, ІМТ не впливав на цей результат [21].

Отже, враховуючи наведені вище дані, можна дійти висновку, що пацієнтки з СПКЯ потребують особливої уваги лікарів багатьох профілів: акушерів-гінекологів, кардіологів, ендокринологів для покращання діагностики та лікування цієї мультифакторної патології, адже у даного контингенту хворих спостерігається не лише порушення репродуктивної функції, а і значна поширеність факторів серцево-судинного ризику, зокрема ЦД, АГ, ожиріння, дисліпідемії у порівнянні з основною популяцією жінок співставного віку, що призводить до 3–5-разового зростання ССЗ та смертності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Давыдова И.В. Сердечно-сосудистые заболевания у женщин в зависимости от гормонального континуума: меры профилактики и стратегии лечения // Нов. мед. и фарм. – 2011. – № 12. – С. 371–372.
2. Запорожан В.М., Борис О.М. Зв'язок низького рівня відповіді на стимуляцію овуляції у пацієнток з синдромом полікістозних яєчників із функціональним генетичним поліморфізмом // Мед. соц. пробл. сім'ї. – 2011. – № 16 (3). – С. 35–39.
3. Ковалева О.Н. Ожирение и риск сердечно-сосудистой патологии у женщин // Мед. асп. здор. жен. – 2009. – 9 (26).
4. Коваленко В.М. Харчування і хвороби системи кровообігу: соціальні і медичні проблеми // Нова медицина. – 2004. – № 3 (14). – С. 12–16.
5. Коваленко Ю.В. Руководство по кардиологии. – К.: Морион, 2008. – 138 с.
6. Ману шарова Р.А., Черкезова Э.И. СПКЯ: клиника, диагностика, лечение // Леч. вр. – 2005. – № 10. – С. 36–44.
7. Митченко Е.И. Профилактика сердечно-сосудистых событий у пациенток с метаболическим синдромом: объединяем усилия // Здор. укр. – 2009. – № 10 (1) – 40 с.
8. Межгосударственный статистический комитет Содружества Независимых Государств (СНГ СТАТ) // Статистика СНГ (Статистический бюллетень). – 2004. – № 19 (346). – С. 9–45.
9. Рекомендації української асоціації кардіологів та української асоціації ендокринологів. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, пре-діабету і серцево-судинних захворювань // Методичні рекомендації. – 2011.
10. Чернуха Г.Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников // Cons. Med. – 2002. – № 8 (4). – С. 16–19.
11. Alberti K., Eckel R., Grundy S. 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. – Vol. 120. – P. 1640–1645.
12. Azziz R., Marin C., Hoq L. et al. Healthcare-related economic burden of the polycystic ovary syndrome (PCOS) during the reproductive lifespan // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 4650–4658.
13. Berg A.H., Scherer P.E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease // Circ. Res. – 2005. – Vol. 96. – P. 939–949.

14. Birdsall M.A., Farquhar C.M., White H. et al. Association between polycystic ovaries and coronary heart disease risk in women having cardiac catheterization // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 126. – P. 32–35.
15. Björcke S., Dale P.O., Tanbo T. et al. Impact of Insulin Resistance on Pregnancy Complications and Outcome in Women with Polycystic Ovary Syndrome // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2002. – Vol. 54 (2). – P. 94–98.
16. Calle E.E., Kaak S.R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – P. 579–591.
17. Castillo-Martinez L., Lopez-Alvarenga J.C., Villa A.R. et al. Menstrual cycle length disorders in 18- to 40-y-old obese women // *Nutrition.* – 2003. – Vol. 19. – P. 317–320.
18. Christian R.C., Dumesc D.A., Behrenbeck T. et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – 88. – P. 2562–2568.
19. Cuagnano M.T., Pace-Paliti V., Muri R. et al. The prevalence of hypertension in gynoid and android obese women // *J. Hum. Hypertens.* – 1996. – Vol. 10. – P. 619–624.
20. Dahlgren E., Janson P., Johansson S. et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 1992. – Vol. 71. – P. 599–604.
21. de Groot P., Dekkers O.M., Romijn J. et al. Coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* – 2011. 10.1093/humupd/dmr001
22. Diamanti-Kandarakis E., Papavasiliou A. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome // *Tren. Mol. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 324–332.
23. Dokras A., Bochner M., Hollinrake E. Screening Women With Polycystic Ovary Syndrome for Metabolic Syndrome // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 106 (1). – P. 131–137.
24. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis // *Endocr. Rev.* – 1997. – Vol. 18. – P. 774–800.
25. Ehrmann D.A. Polycystic ovary syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1223–1236.
26. Finch D., Davis G., Bower J. et al. Effect of insulin on renal sodium handling in hypertensive rats // *Hypertension.* – 1990. – Vol. 15. – P. 514–518.
27. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.T. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study // *Circulation.* – 1983. – Vol. 67. – P. 968–977.
28. Hirshfeld-Cytron J., Barnes R.B., Ehrmann D.A. et al. Characterization of Functionally Typical and Atypical Types of Polycystic Ovary Syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – 94 (5). – P. 1587–1594.
29. Iyer S.N., Raizada M.K., Katovich M.J. AT1 receptor density changes during development of hypertension in hyperinsulinemic rats // *Clin. Experim. Hypertension.* – 1996. – Vol. 18. – P. 793–810.
30. Kanai H., Matsuzawa V., Kotani K. et al. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women // *Hypertension.* – 1990. – Vol. 16. – P. 484–490.
31. Leading causes of death in females, United States, 2007. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention // <http://www.cdc.gov/women/lcod> 2010.
32. Legro R., Gnatuk C., Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 3236–3242.
33. Legro R.S. Impact of Metformin, Oral Contraceptives, and Lifestyle Modification on Polycystic Ovary Syndrome in Obese Adolescent Women: Do We Need a New Drug? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93 (11). – P. 4218–4220.
34. Legro S., Kunselman A., Dodson W. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome; a prospective, controlled study in 254 affected women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 165–169.
35. Lisa J., Marie L., Robert A. et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Upd.* – 2009. – Vol. 17 (1). – P. 138.
36. Manson J.E., Colditz G.A., Stampfer M. et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and of coronary heart disease and stroke in women // *Arch. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 151. – P. 1141–1147.
37. Manson J.E., Willet W.C., Stampfer M.J. et al. Body weight and mortality among women // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 677–685.
38. Mather K.J., Kwan P., Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlated with increased cardiovascular risk independent of obesity // *Fertil. Steril.* – 2000. – Vol. 73. – P. 150–156.
39. Moini A., Eslami B. Familial associations between polycystic ovarian syndrome and common diseases // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2009. – Vol. 26. – P. 123–127.
40. Moran L.J., Misso M. L., Wild R.A. et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* – 2010. – Vol. 16 (4). – P. 347–363.
41. Nestler E. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome // *New. Eng. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 47–54.
42. Pamidimukkala J., Jandhyala B.S. Evaluation of hemodynamics, vascular reactivity and baroreceptor compensation in the insulin resistant Zucker obese rats // *Clin. Experim. Hypertension.* – 1996. – Vol. 18. – P. 1089–1104.
43. Rabkin S.W., Mathewson F.A., Hsu P.H. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North Americans after a 26 Year observation period: The Manitoba Study // *Am. J. Cardiol.* – 1977. – Vol. 39. – P. 452–458.
44. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease: detection and prevention // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 363–369.
45. Solomon C., Hu F., Dunaif A. et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286. – P. 2421–2426.
46. Talbot E., Clerici A., Berga S. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study // *J. Clin. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 51. – P. 415–422.
47. Teede H., Deeks A., Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan // *BMC Med.* – 2010. – Vol. 8. – P. 41.
48. Vague L. La differentiation sexuelle factor determinates formes de l'obesite // *La Press Mediceele.* – 1947. – Vol. 55. – P. 339–340.
49. Verma S., Bhanot S., Yao L., McNeil J.H. Vascular insulin resistance in fructose-hypertensive rats // *Europ. J. Pharmacology.* – 1997. – Vol. 322. – P. 1–2.
50. Vribikova J. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18 (5). – P. 980–984.
51. Wild R.A., Bartholomew M.J. The influence of body weight on lipoprotein lipids in patients with polycystic ovary syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1988. – Vol. 159. – P. 423–427.
52. Wild R.A., Painter P.C., Coulson P. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1985. – Vol. 61. – P. 946–951.
53. Wild S., Pierpoint T., McKeigue P. et al. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective study // *Clin. Endocr.* – 2000. – Vol. 52. – P. 595–600.